MIKROMORPHOLOGISCHE UND HISTOCHEMISCHE UNTERSUCHUNGEN DES SYNOVIAL- UND KNORPELGEWEBES BEI BIOCHEMISCH INDUZIERTEN GELENKDEGENERATIONEN (ARTHROSEN) UND DEREN BEEINFLUSSUNG DURCH ANTIRHEUMATIKA

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der
Hohen Mathem.-Naturw. Fakultät
der
Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität
zu
BONN

vorgelegt von

SIBYLLE HOEDT-SCHMIDT

aus

SOLINGEN

BONN 1985

MIKROMORPHOLOGISCHE UND HISTOCHEMISCHE UNTERSUCHUNGEN DES SYNOVIAL- UND KNORPELGEWEBES BEI BIOCHEMISCH INDUZIERTEN GELENKDEGENERATIONEN (ARTHROSEN) UND DEREN BEEINFLUSSUNG DURCH ANTIRHEUMATIKA

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der
Hohen Mathem.-Naturw. Fakultät
der
Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität
zu
BONN

vorgelegt von

SIBYLLE HOEDT-SCHMIDT

aus

SOLINGEN

BONN 1985

Die vorliegende Arbeit wurde mit Genehmigung der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät im Institut für Pharmakologie und Toxikologie der Universität Bonn unter Leitung von Herrn Professor Dr. D.A. Kalbhen angefertigt.

1. Referent: Prof. Dr. D.A. Kalbhen
2. Referent: Prof. Dr. E. Röder

Tag der mündlichen Prüfung: 14. Februar 1985

Aus dem Institut für Pharmakologie und Toxikologie der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn
Komm. Direktor: Prof. Dr. K. Karzel

Druck: Rheinische Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn

Für Ronald und meine Eltern

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546505_0008

INHALTSVERZEICHNIS

1.	**EINLEITUNG**	9
1.1.	**Zur Epidemiologie der Arthrosen**	9
1.2.	**Funktionelle Elemente des Gelenkes**	10
1.2.1.	**Die Gelenkkapsel**	10
1.2.1.1.	Histologische Struktur	10
1.2.1.2.	Funktion des Synovialgewebes	18
1.2.2.	**Der Gelenkknorpel**	20
1.2.2.1.	Die Knorpelmatrix	20
1.2.2.1.1.	Zoneneinteilung	21
1.2.2.1.2.	Fibröse Knorpelmatrixkomponenten	23
1.2.2.1.3.	Grundsubstanz	24
1.2.2.1.4.	Perizelluläre Matrix und Zellakunen	24
1.2.2.1.5.	Die Bestandteile der Grundsubstanz	24
1.2.2.1.6.	Knorpelmatrixstruktur und Knorpelfunktion	27
1.2.2.1.7.	Knorpelfibrillation	28
1.2.2.2.	Biochemie der Knorpelmatrixkomponenten	28
1.2.2.2.1.	Glykosaminoglykane	28
1.2.2.2.2.	Chondroitinsulfat	28
1.2.2.2.3.	Keratansulfat	29
1.2.2.2.4.	Hyaluronsäure	30
1.2.2.2.5.	Proteoglykane	31
1.2.2.2.6.	Kollagen	34
1.2.2.2.7.	Turnover der Knorpelmatrixkomponenten	35
1.3.	**Die Arthrose**	36
1.3.1.	Histopathologische Alterationen des Gelenkknorpels	39
1.3.2.	Aktivierte Arthrose	42
1.3.3.	Histopathologische Alterationen des Gelenkkapsel-gewebes	45
1.3.4.	Pathogenese und Ätiologie der Arthrose	48
1.3.5.	Medikamentöse Therapie der Arthrose	54
1.4.	**Problemstellung**	56

2.	**MATERIAL UND METHODEN**	60
2.1.	Versuchstiere	60
2.2.	Wirkstoffe	60
2.3.	Lösungsmittel	64
2.4.	Narkoseäther	64
2.5.	Injektionsmaterial	64
2.6.	Versuchsreihen	64
2.6.1.	Rattenversuche	64
2.6.2.	Hühnerversuche	66
2.7.	Präparation	69
2.7.1.	Rattenversuche	69
2.7.2.	Hühnerversuche	69
2.8.	Histologische Untersuchungen	71
2.8.1.	Geräte	71
2.8.2.	Reagenzien	71
2.8.3.	Aufarbeitung	72
2.8.4.	Färbemethoden	75
2.9.	Auswertung der histologischen Präparate	84
3.	**ERGEBNISSE**	89
3.1.	**Histomorphologische Befunde am Kniegelenk der Ratte**	89
3.1.1.	**Die Mikromorphologie des Gelenkknorpels**	89
3.1.1.1.	Gesundes Knorpelgewebe	89
3.1.1.2.	Histopathologische Alterationen am artikulären Knorpelgewebe der Ratte infolge der intraartikulären Applikation von Natriummonojodacetat, Indometacin sowie Phenylbutazon	96
3.1.2.	**Das histomorphologische Erscheinungsbild des Synovialgewebes der Ratte**	114
3.1.2.1.	Gesundes Synovialgewebe	115
3.1.2.2.	Histomorphologische Alterationen des Synovialgewebes in verschiedenen Stadien einer durch Natriummonojodacetat induzierten Modellarthrose an der Ratte	119
3.1.2.3.	Histomorphologische Alterationen des Synovialgewebes der Ratte infolge der intraartikulären Applikation von Indometacin	171

3.2.	**Histomorphologische Befunde am Synovialgewebe des Kniegelenks vom Huhn**	176
3.2.1.	Gesundes Synovialgewebe	177
3.2.2.	Histomorphologische Alterationen des Synovialgewebes vom Huhn bei einer durch Natriummonojodacetat induzierten Modellarthrose	184
3.2.2.1.	Histomorphologische Befunde am Synovialgewebe vom Huhn nach Arthroseinduktion durch Natriummonojodacetat und Therapie mit Fenbufen sowie Biphenylessigsäure	202
3.2.3.	Einfluß verschiedener nichtsteroidaler Antirheumatika auf das histomorphologische Erscheinungsbild des Synovialgewebes vom Huhn	215
3.2.3.1.	Fenbufen	215
3.2.3.2.	Diclofenac	221
3.2.3.3.	Indometacin	226
3.2.3.4.	Natriumsalicylat	228
3.2.4.	Der Einfluß von Dexamethason und chondroprotektiven Substanzen auf das histomorphologische Erscheinungsbild des Synovialgewebes vom Huhn	230
3.2.4.1.	Histomorphologische Alterationen des Synovialgewebes bei einer durch Dexamethason induzierten Modellarthrose	230
3.2.4.2.	Therapie mit chondroprotektiven Substanzen (Glykosaminoglykan-Peptid-Komplex und Glykosaminoglykanpolysulfat)	240
4.	**DISKUSSION**	250
	Indometacin 260 - Phenylbutazon 267 - Fenbufen 269 Biphenylessigsäure 271 - Diclofenac 271 - Salicylate 273 Glukokortikoide 275 - Glykosaminoglykan-Peptid-Komplex (DAK 16) 284 - Glykosaminoglykanpolysulfat 289	
5.	**ZUSAMMENFASSUNG**	293
6.	**LITERATURVERZEICHNIS**	300

1. EINLEITUNG

Als Arthrosen werden degenerativ-rheumatische Erkrankungen der Diarthrosen bezeichnet, die bevorzugt die gewichtstragenden Gelenke befallen und zunächst zu einer klinisch latent verlaufenden, progredienten Degeneration und Destruktion des artikulären Knorpelgewebes führen. Im weiteren Verlauf des Arthroseprozesses kommt es zu reaktiven Alterationen am subchondralen Knochen (Pseudozysten, Hyperostosen) und Gelenkkapselgewebe (Synovitis, Fibrose). Phasenhafte Reizzustände und Entzündungsreaktionen des Synovialgewebes mit Schmerzsymptomatik führen zur subjektiv-klinischen Manifestation der Erkrankung.

1.1. Zur Epidemiologie der Arthrosen. Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises haben einen beträchtlichen Anteil an der Gesamtmorbidität der Bevölkerung. Die degenerativen Gelenkerkrankungen sind besonders häufig vertreten, und epidemiologische Studien zeigen eine eindeutige Präferenz der Gonarthrose. Die objektiv und subjektiv klinischen Daten aus der Untersuchung von WAGENHÄUSER (1969) demonstrieren, "daß man zwar mit zunehmendem Alter einer Gonarthrose kaum entgehen kann, daß man aber keineswegs obligat daran leiden muß" (WAGENHÄUSER 1984b). 48,8% der von diesem Autor untersuchten Personen beiderlei Geschlechts - alle Erwachsenen ab dem 15. Lebensjahr einer schweizerischen Landgemeinde - wiesen klinisch objektivierbare Kniegelenkdegenerationen auf. Jedoch ist nur bei 23,1% der untersuchten Personen auch subjektiv eine Gonarthrose manifestiert.

Die hohen Morbiditäts- und Invaliditätsraten degenerativer Gelenkerkrankungen sind sowohl gesundheitspolitisch als auch volkswirtschaftlich bedeutsam, und es kann kein Zweifel darüber bestehen, daß schwere Krankheitsverläufe für die Betroffenen eine erhebliche Einschränkung der persönlichen Entfaltungsmöglichkeiten und psychische Belastung bedeuten.

Gleichwohl sind Ätiologie und Pathogenese der Arthrosis deformans bis heute noch nicht ausreichend geklärt. Therapeutische Maßnahmen können somit im wesentlichen nur symptomatisch ansetzen und beruhten lange Zeit allein auf empirischen klinischen Behandlungsergebnissen. Eine Basistherapie der Arthrose zeichnet sich erst in den letzten wenigen Jahren als eine mögliche Maßnahme ab.

Pharmakologische Studien haben in dem genannten Zusammenhang die Aufgabe, die medikamentöse Therapie der Arthrosis deformans rationaler zu gestalten und die Unbedenklichkeit der eingesetzten Substanzen zu manifestieren. Der äußerst lange Krankheitsverlauf läßt eine pharmakologische Untersuchung von Antirheumatika nur in der Form von zeitlich begrenzten klinischen Studien zu, die Wirksamkeit der Pharmaka auf die Gelenkgewebe, ihre positiven oder aber schädigenden Effekte auf den Gelenkknorpel, lassen sich jedoch eindeutiger im Tierexperiment untersuchen.

Ein Verständnis der pathogenetischen Mechanismen degenerativer Gelenkerkrankungen setzt die Kenntnis der normalen funktionellen Elemente eines Gelenkes voraus, die im folgenden näher charakterisiert werden sollen.

1.2. Funktionelle Elemente des Gelenkes

1.2.1. Die Gelenkkapsel

1.2.1.1. Histologische Struktur. Die Gelenkkapsel wird aus zwei Gewebeschichten gebildet: Der äußere Teil der Kapsel, der aus fibrösem Gewebe aufgebaut ist, wird im allgemeinen als fibröse Gelenkkapsel bezeichnet, der innere Teil als Synovialmembran oder richtiger als Synovialis. Die fibröse Gelenkkapsel geht in den Periost der Knochen über, die das Gelenk bilden. Sie setzt sich aus Schichten von Kollagenfasern zusammen und ist relativ widerstandsfähig. Der innere Teil der Gelenkkapsel, die

Synovialis, begrenzt die Gelenkhöhle außer über den Flächen des Gelenkknorpels (COLLINS 1949). Die Menisci sind nur an ihrer Peripherie mit Synovialis bedeckt (DAVIES 1969; GARDNER 1972).

Das Synovialgelenk ist eine Gewebehöhle, die weder durch ein Endothel, noch durch ein Epithel oder Mesothel begrenzt ist. Es ist ein Bindegewebe, wie sein embryonaler Ursprung und seine Regeherationsfähigkeit zeigen (VAN SICKLE und KINCAID 1978). Das Mesenchym zwischen den Enden zweier Knorpelkeime der sich entwickelnden Extremität verdichtet sich (ANDERSEN 1964; O'RAHILLY und GARDNER 1978; HAM und CORMACK 1979). Das Mesenchym, welches diese Region umgibt, verdichtet sich ebenfalls und differenziert sich zur Kapsel. Dann vergrößert sich die amorphe Interzellularsubstanz zwischen mesenchymalen Zellen der Gelenkscheibe. Somit werden die Zellen voneinander getrennt. Die entstehenden Spalten gehen allmählich ineinander über, so daß eine kontinuierliche Höhle entsteht, die Synovialhöhle. Mit fortschreitender Entwicklung differenziert sich das äußere Mesenchym in dichtes Fasergewebe (fibröse Kapsel), während der innere Anteil die Synovialis bildet. Die Mechanismen der Höhlenbildung - enzymatische Effekte, Zelltod oder Invasion durch Makrophagen - sind noch Gegenstand der Diskussion (BASSLEER et al. 1982).

Das Synovialgewebe kann histomorphologisch in verschiedene Schichten unterteilt werden. In Tabelle 1 ist diese Einteilung schematisch dargestellt und mit synonymen Bezeichnungen, die in der Literatur verwendet werden, versehen.

Tabelle 1: Schematische Darstellung des histomorphologischen Aufbaus des Synovialgewebes. Den in der vorliegenden Arbeit benutzten Bezeichnungen sind die in der Literatur synonym verwendeten Begriffe zugeordnet.

Gelenkspalt	
Synovialis (syn. Synovialmembran)	Intima synovialis (syn. Deckzellschicht, Synoviozytenschicht, "lining cell layer")
	subsynoviozytisches Gewebe (syn. Stratum synoviale, Stratum subsynoviale, Subsynovialis) vom adipösen, areolären oder fibrösen Typ
fibröse Kapsel	

Das superfiziale Gewebe der Synovialis besitzt zumeist eine einzelne Zellreihe, die Deckzellschicht, die die Grenze zur Gelenkhöhle ausbildet. Die Komponenten dieser Zellreihe sind die Synoviozyten, die mit ihrer Längsachse parallel zur Oberfläche angeordnet sind und ovale Form besitzen. Die Synoviozyten sind manchmal so konzentriert, daß sie die Erscheinung einer kontinuierlichen Membran vortäuschen. Jedoch haben sorgfältige Analysen gezeigt, daß diese innere Schicht von Synoviozyten nicht lückenlos ist. In dieser Intima synovialis sind die Zellen in eine Matrix eingebettet. Diese Matrix kann Kollagenfasern enthalten, aber im allgemeinen fehlen diese nahe der Oberfläche (GHADIALLY und ROY 1966), wo amorphes Material beobachtet wird (BASSLEER et al. 1982). Die Synoviozyten sind gewöhnlich isoliert angeordnet, manchmal erscheinen sie konzentrierter, und die Interzellularspalten sind fortlaufend. An manchen Stellen fehlen Zellen, und Matrix oder subsynoviozytisches Gewebe steht im direkten Kontakt mit der Synovialflüssigkeit (LEVER und FORD 1958).

BARLAND et al. (1962) teilten die Synoviozyten in Typ A ein, der viele Lysosomen aufweist und der als phagozytisch angesehen wird, und in Typ B, der einige Vakuolen sowie große Mengen von endoplasmatischem Retikulum enthält und von dem angenommen wird, daß er Proteine und wahrscheinlich Hyaluronat produziert und sekretiert (SCHUMACHER 1975; LINCK und PORTE 1978).

Nach verschiedenen Untersuchungen wird heute zwischen drei Synovialzelltypen unterschieden: A-Zellen sind makrophagenähnlich und werden auch als M-Zellen bezeichnet (BARLAND et al. 1962; KREY und COHEN 1973), B-Zellen, die fibroblastenähnlich sind und auch als F-Zellen bezeichnet werden, und schließlich ein Zelltypus zwischen den beiden genannten, die C-Zellen oder Intermediärzellen (NORTON und ZIFF 1966; DETTMER und COTTA 1967; KREY und COHEN 1973).

Intermediärzellen treten gewöhnlich nicht häufig auf. Sie enthalten zur gleichen Zeit A- und B-Typ-Zellkomponenten: Die zytoplasmatischen Organellen, die für diese beiden Zelltypen charakteristisch sind, sind in den C-Zellen in verschiedenen Zonen derselben Zelle lokalisiert (BASSLEER et al. 1982).

Nach Untersuchungen von BARLAND et al. (1962) sind die A-Zellen zahlreicher als die B-Zellen. Ultrastrukturelle und zytochemische Untersuchungen klassifizierten die A-Zellen als phagozytisch, die B-Zellen als sekretorisch (GHADIALLY und ROY 1969). Nach GHADIALLY (1978) ist diese Unterscheidung jedoch zu ausschließlich. Makrophagen rufen unter verschiedenen Bedingungen einen schnellen Anstieg von granulärem endoplasmatischen Retikulum hervor, sie stimulieren somit die Enzym- und die primäre Lysosomensynthese. Dies scheint auch bei pathologischer Synovialis der Fall zu sein, bei der die Phagozytose häufiger auftritt und manchmal lysosomale Enzyme in die Gelenkhöhle ausgeschieden werden. Dies kann einen Zuwachs von granulärem endoplasmatischen Retikulum in A-Zellen widerspiegeln. ROY und GHADIALLY (1967) konnten auch zeigen, daß A-Zellen nicht nur phagozytisch, sondern auch sekretorisch aktiv sind. Sie scheiden Hyaluronat aus. Hierbei ist der Golgikomplex

vorherrschend, was auch bei anderen Zellen beobachtet wird, die Glykosaminoglykane sezernieren. So sind nach GHADIALLY (1978) möglicherweise A- und B-Zellen phagozytisch und sekretorisch aktiv.

B-Zellen scheinen aktiv synthetisierende Zellen zu sein, die Proteine und besondere lysosomale Enzyme produzieren, die in den zahlreichen Lysosomen der A-Zellen abgespeichert werden. So würden nach fortschreitender Atrophie des granulären ER und nach Zunahme des Golgikomplexes die B-Zellen zu Intermediärzellen und dann zu A-Zellen umgewandelt. Nach einigen Autoren sind es die C-Zellen, die je nach lokalen, metabolischen, experimentellen oder pathologischen Bedingungen zu A- oder zu B-Zellen transformieren können (NORTON und ZIFF 1966; BARLAND et al. 1968).

Synovialzellen können endozytieren und viele Substanzen, die parenteral oder intraartikulär appliziert worden sind, aufnehmen. In nichtpathologischem Synovialgewebe sind sekundäre Lysosomen (Phagolysosomen, Zytolysosomen, autophagische Vakuolen) nicht häufig, sie sind hauptsächlich in A-Zellen beobachtet worden (BASSLEER et al. 1982). In pathologischer Synovialis, besonders im Verlauf einer rheumatoiden Arthritis, ist die Menge der sekundären Lysosomen erhöht. Synovialzellen können verschiedene Elemente oder Substanzen aufnehmen, die sie in Phagosomen und Phagolysosomen speichern: rote Blutzellen, Hämoglobin, Fibrin, Zelldetritus (GHADIALLY 1978) u.a. Während dieser phagozytischen Aktivität sind häufig Filopodien auf der Oberfläche der Synoviozyten anzutreffen (BASSLEER et al. 1982).

Unter nichtpathologischen Bedingungen sind in den Synoviozyten der Deckzellschicht keine mitotischen Erscheinungen feststellbar. Jedoch könnte die mitotische Aktivität sehr gering sein. COULTON et al. (1980) bestimmten die Rate der DNA-Synthese in der Deckzellschicht von menschlichem rheumatoiden und nichtrheumatoiden Synovialgewebe. Sie fanden in beiden Fällen eine DNA-Synthese, welche mit dem Ausmaß der Synthese in einem langsam selbstregenerierenden Gewebe vergleichbar ist. Es wurden keine Unterschiede zwischen rheumatoiden und nichtrheumatoiden Synoviozyten festgestellt. Synoviozyten vermehren sich aktiv in Zell-

kulturen. Es könnte möglich sein, daß Fibrozyten aus äußeren Gewebeschichten der Synovialis an der Erneuerung der Deckzellschicht beteiligt sind. Die Synovialis ist in der Lage, nach einer Läsion zu regenerieren (BASSLEER et al. 1982).

Eine Begrenzung durch eine Basalmembran, die die Synoviozyten vom darunterliegenden Gewebe trennt, ist nicht vorhanden (DAVIES und BARNETT 1960; GHADIALLY 1978). Direkt unterhalb der Synoviozyten befindet sich lockeres Bindegewebe, welches üblicherweise als "subsynoviales Gewebe" oder als "Subsynovialis" bezeichnet wird. SOREN (1978) verwendet in seiner Untersuchung den geeigneteren Begriff "subsynoviozytisches Gewebe". Einige Autoren unterscheiden innerhalb der subsynoviozytischen Gewebeschicht eine reichlich vaskularisierte Subintimaschicht, die direkt unter der Deckzellschicht lokalisiert ist (FAURE et al. 1979). Dieses Gewebe variiert je nach der Lokalisation erheblich in Tiefe, Ausmaß der Vaskularisierung und Menge des eingestreuten adipösen Gewebes. In Abhängigkeit von der Lokalisation wird das subsynoviozytische Gewebe histomorphologisch in drei Typen unterschieden (Abb. 1): adipöser Typ, areolärer Typ und fibröser Typ (KEY 1928; WYSOCKI und BRINKHOUS 1972; HUTH et al. 1975; KLEIN und HUTH 1980).

Subsynoviozytisches Gewebe vom fibrösen Typ wird hauptsächlich an den Stellen beobachtet, wo das Synovialgewebe Druck unterworfen ist, sowie über Ligamenten und Sehnen. Die Synoviozyten können bei diesem Typ weit voneinander getrennt sein, so daß die Interzellularsubstanz mehr als die Zellen einen Großteil der Intima synovialis bildet (HAM und CORMACK 1979).

Subsynoviozytisches Gewebe vom areolären Typ wird an den Stellen gefunden, wo die Synovialis sich frei über der fibrösen Kapsel bewegt. Die Synoviozyten sind meist gruppenweise in 3-4 Reihen übereinander angeordnet.

Subsynoviozytisches Gewebe vom adipösen Typ ist im Bereich des infrapatellaren Fettkörpers zu finden. Gewöhnlich liegt nur eine einfache Schicht von Synoviozyten dem adipösen Gewebe auf.

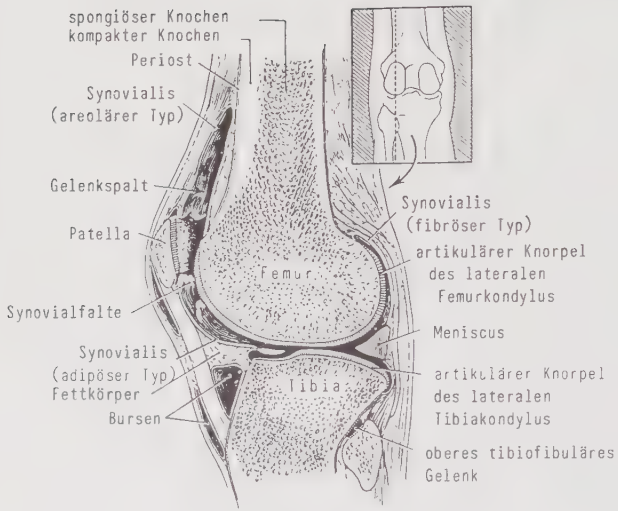


Abbildung 1: Longitudinalschnitt durch ein Kniegelenk des Menschen (nach HAM und CORMACK 1979).

Die Zone des unmittelbar unter der Deckzellschicht liegenden subsynoviozytischen Gewebes ist aus einem Netzwerk von dünnen Kollagenfasern zusammengesetzt, das im Gegensatz zu den einfacheren und kompakteren Kollagenbündeln steht, die die Masse des tieferen subsynoviozytischen Gewebes ausmachen. Zwischen den Fasern sind die Fibrozyten verteilt, die zufällig entlang den Kollagenfasern angeordnet sind. Lichtmikroskopisch zeigen die subsynoviozytischen Fibrozyten eine Ähnlichkeit zu den Synoviozyten (SOREN 1978). Ein kleiner Teil der subsynoviozytischen Zellen besteht aus Histiozyten und Makrophagen. Sie sind fast immer 1 1/2 mal größer als die Fibrozyten. Ein kleinerer Zelltyp als der vorher beschriebene ist die Mastzelle, die in superfizialen Gebieten des subsynoviozytischen Gewebes zu finden ist.

Alle Elemente des inneren Teils der Gelenkkapsel, Zellen und Fasern, sind eingebettet in die Grundsubstanz, die schwierig zu fixieren und fär-

ben ist. Daher wird die Grundsubstanz bei der routinemäßig angewandten histologischen Technik häufig nicht ausreichend angefärbt. MEYER (1954) zeigte, daß die Hauptkomponenten der Grundsubstanz des inneren Kapselbindegewebes neutrale und saure Glykosaminoglykane sind. Die Grundsubstanz färbt sich mit Hämatoxylin-Eosin rosa und manchmal blaßblau, sie kann mit Toluidinblau gleichmäßiger demonstriert werden. Jedoch kann die Gegenwart von Grundsubstanz sogar mit metachromatischen Färbungen in routinemäßig behandeltem Gewebe nicht dargestellt werden. CASTOR (1960) konnte nachweisen, daß viel potentiell färbbares Material durch die Fixierung aus dem Synovialgewebe ausgelaugt wird. Er beobachtete jedoch eine ausgeprägte interzelluläre Metachromasie in gefriergetrockneten Präparaten.

Eine Hauptkomponente des subsynoviozytischen Gewebes sind die Blutgefäße (DAVIES und BARNETT 1960). Sie versorgen die fibröse Kapsel mit größeren Verzweigungen und setzen sich als kleinere Arterien, Arteriolen und Kapillaren im subsynoviozytischen Gewebe fort. Jede kleine Arterie und Arteriole wird jeweils von einem Paar kleiner Venen oder Venolen begleitet. An den Stellen, wo die Synovialis am Rand der artikulären Epiphysen befestigt ist, bilden die Blutgefäße eine Anastomose, die als Circulus vasculosus articuli von HUNTER (1743) bezeichnet worden ist.

Anomalien der Blutgefäßstruktur in augenscheinlich normaler Synovialis sind von ELMORE et al. (1963) beschrieben worden, die eine hyaline Verdickung der Kapillaren und Venolen nahe dem Gelenkspalt als ein ziemlich häufiges Ereignis feststellten. Mittelgroße Venen im tieferen subsynoviozytischen Gewebe zeigten auch sklerotische Veränderungen und kleine Arterien wiesen manchmal Fibrose der Intima auf. Diese Autoren beobachteten eine Sklerose der synovialen Blutgefäße in 72% der Proben von Personen über 20 Jahren, aber auch von Personen von nur 4 Jahren. Diese Veränderungen wurden als retrogressive Alterationen betrachtet, die mit dem Alter zunehmen.

Im tieferen subsynoviozytischen Gewebe erscheinen adipöse Zellen zwischen den Kollagenfasern (SOREN 1978). Sie werden zur Außenseite hin

zahlreicher, wo sie eine breite Schicht bilden, die die Synovialis von der fibrösen Kapsel trennt. Dünne Streifen von lockerem Bindegewebe, die von Blutgefäßen begleitet sind, sind in das adipöse Gewebe eingelagert. Die funktionelle Aufgabe der adipösen Schicht ist vermutlich gegeben durch die Lokalisation der infrapatellaren Fettkörper. In bestimmten Gebieten einiger Gelenke ist der innere Teil der Gelenkkapsel einem großen Druck unterworfen. Nahe unter der Oberfläche liegt eine dicke Schicht von adipösem Gewebe, das wahrscheinlich als Stoßdämpfer dient, weil adipöses Gewebe leicht deformierbar ist und schnell seine ursprüngliche Form wiedererlangt.

Die fibröse Kapsel ist aus Bindegewebe zusammengesetzt, das in dicken Bündeln aus dicht gepackten Kollagenfasern mit relativ wenigen Fibrozyten angeordnet ist. Die Faserbündel laufen parallel zueinander oder sind wahrscheinlich entsprechend den regionalen mechanischen Erfordernissen verflochten.

1.2.1.2. Funktion des Synovialgewebes. Die Beziehung zwischen der Funktion des Synovialgewebes und der Regulation der Zusammensetzung und des Volumens der Synovialflüssigkeit ist noch Gegenstand der Diskussion. BASSLEER et al. (1982) erörtern die folgenden Hauptfunktionen:

Die Produktion und Regulation der Zusammensetzung der Synovialflüssigkeit stellt eine Hauptaufgabe des Synovialgewebes dar. Die Synovialflüssigkeit füllt einen Bindegewebsspalt aus, und es ist verständlich, daß in ihr Grundsubstanz und Gewebeflüssigkeit gefunden werden: ein Dialysat vom Blutplasma, da Blutkapillaren nahe dem Gelenkspalt lokalisiert sind, und hoch polymerisierte Hyaluronsäure mit einer hohen Viskosität, die auch unter den Begriff Mucine gefaßt wird (DAVIES 1943, 1946). Es ist weiterhin leicht einzusehen, daß Substanzen, die ins Blut injiziert werden, sich in der Synovialflüssigkeit wiederfinden und durch Synovialzellen aufgenommen werden können.

Die Lubrikation und die Ernährung des Knorpelgewebes sind zwei Aufgaben der Synovia. SIMKIN (1979) betrachtet die Synovialis als doppelte

Barriere zwischen dem zirkulierenden Blut und der Synovialflüssigkeit. Der Barrierekomplex wird gebildet durch das Endothel der Blutkapillaren und durch Zellen und Interzellularspalten der Intima synovialis. Die Kapillaren besitzen entweder ein kontinuierliches Endothel oder endotheliale Poren, die prozentuale Verteilung dieser beiden Kapillartypen im Synovialgewebe ist noch nicht ausreichend bekannt. Bei kleinen Molekülen (z.B. Elektrolyten) erfolgt der Austausch zwischen Plasma und Synovialflüssigkeit durch passive Diffusionsprozesse (SIMKIN 1979; SIMKIN und PIZZORNO 1974). Plasmaproteine diffundieren in die Synovialflüssigkeit in Abhängigkeit vom Molekulargewicht, der sterischen Struktur und Ladung und von der Kapillarpermeabilität (KUSHNER und SOMERVILLE 1971). Albumine, Proteine mit niedrigem Molekulargewicht, spielen eine wichtige Rolle für den osmotischen Druck der Synovialflüssigkeit, sie passieren das Endothel leicht. Fibrinogen, das ein hohes Molekulargewicht besitzt, wird im Blut zurückgehalten. Nur bei entzündlichen Prozessen, die mit erhöhter Kapillarpermeabilität verbunden sind, gelangt es in die Gelenkhöhle (PRUZANSKI et al. 1973).

Interzellularspalten in der Deckzellschicht spielen eine wichtige Rolle für die Funktion des Synovialgewebes. Prinzipiell sollten sie den Stoffaustausch durch die Synovialis erleichtern, aber diese Spalten sind von interstitieller Substanz besetzt, deren exakte Zusammensetzung nicht bekannt ist. Sie enthält Hyaluronat oder Mucin (Hyaluronsäure gebunden an Proteine), das nach SIMKIN (1979) die Diffusion von kleinen Molekülen begrenzen kann. Bei entzündlichen Reaktionen der Synovialis kann der dann beobachtete Zuwachs der Zahl von Synoviozytenschichten und somit der Zuwachs des Volumens der Interzellularspalten die Permeabilität der Synovialis für kleine Moleküle verringern (SIMKIN und PIZZORNO 1974). Nach NETTELBLADT et al. (1963) ergibt die durch Hyaluronsäure hervorgerufene Plasmasedimentation ein Ultrafiltrat mit einer Zusammensetzung, die der der normalen Synovialflüssigkeit ähnlich ist.

Die Synoviozyten können verschiedene Substanzen, z.B. Hyaluronsäure, synthetisieren, die die Interzellularspalten besetzen und in die Synovialflüssigkeit diffundieren. Nach BARLAND et al. (1962), BLAU et al.

(1965) sowie LINCK und PORTE (1978) ist Hyaluronsäure mit Proteinen assoziiert, und diese stellen ein Produkt der Synoviozyten (hauptsächlich der B-Zellen) dar. Nach anderen Autoren stammen diese Proteine aus dem Plasma. Diese proteinhaltige Komponente würde nach der Veränderung durch Synovialzellen für die Lubrikation wesentlich sein (SWANN 1978). Zellen der Intima synovialis nutzen Glukose für ihre metabolischen Aktivitäten. Dies kann erklären, warum die Glukosekonzentration in normaler Synovialflüssigkeit der im Plasma ähnlich ist, obwohl der Glukosetransport zur Gelenkhöhle besonders intensiv ist (SIMKIN 1979). Weiterhin läßt die zytologische Struktur der A-Zellen vermuten, daß sie eine hohe Kapazität für Endozytose (Phagozytose, Pinozytose), mit anderen Worten eine hohe Kapazität für aktive Resorptionsprozesse besitzen. So könnten sie an der Regulation der Zusammensetzung der Synovialflüssigkeit beteiligt sein (BASSLEER et al. 1982). Die hohe Phagozytosekapazität der Synoviozyten vom A-Typ ermöglicht die Beseitigung von Detritus als Abnutzungsprodukt auch nicht erkrankter Gelenke (GLYNN 1972).

1.2.2. Der Gelenkknorpel

1.2.2.1. Die Knorpelmatrix

Die prinzipielle Funktion des Gelenkknorpels ist es, ein brauchbares Überzugsmaterial für die artikulären Knochenenden in synovialen Gelenken darzustellen. Im menschlichen Hüft- und Kniegelenk beträgt die Dicke des Gelenkknorpels etwa 2-4 mm. Sie variiert abhängig von der Lokalisation im Gelenk, vom jeweiligen Gelenk einer Spezies und schließlich abhängig von der Spezies (SIMON 1970). Wird der Knorpel nicht in irgendeiner Weise geschädigt, so bleibt die Gelenkknorpeldicke beim Menschen oft bis ins Alter konstant (MEACHIM 1971). Sie läßt sich durch physiologische Gelenkbewegungen im allgemeinen nicht verringern, jedoch sind lokal begrenzte destruktive Läsionen, die hauptsächlich auf Fibrillation des Knorpels zurückzuführen sind, äußerst häufig unter der Bevölkerung anzutreffen. Solche Läsionen können zu einer Abnahme der Knorpeldicke führen und im Extremfall den darunterliegenden Knochen freilegen. Eine Untersuchung der intakten Knorpelstruktur gibt Hinweise auf seine

mechanischen Eigenschaften und erklärt den Verlust der mechanischen Funktion bei schwerer Knorpelfibrillation (MEACHIM und STOCKWELL 1979).

Gelenkknorpel ist nicht innerviert und generell frei von Blutgefäßen. Das Knorpelgewebe besteht aus einer relativ geringen Zahl von Knorpelzellen (Chondrozyten) und reichlich extrazellulärer Matrix. Zellen und Matrix sind, obwohl strukturell separiert, voneinander abhängig: Die Chondrozytenaktivität ist für die Synthese von Matrix, aber auch für den physiologischen Matrixabbau verantwortlich (MANKIN und LIPPIELLO 1969); die Matrix andererseits spielt eine wichtige Rolle in der Aufrechterhaltung der Homöostase des Chondrozytenmilieus (GERSH und CATCHPOLE 1960).

Die Matrix besitzt einen großen Wassergehalt (MAROUDAS et al. 1969), ein Netzwerk aus Kollagenfasern und eine nicht fibröse Grundsubstanz. Diese Bestandteile bilden ein steifes Gel, den Knorpel. Die Grundsubstanz ist im Prinzip aus Kohlenhydraten und nichtkollagenen Proteinen aufgebaut. Wird sie durch experimentelle Verfahren oder während pathologischer Stadien aus dem Knorpel entfernt, so verliert der Knorpel seine Festigkeit, obwohl er seine Form beibehalten kann. Die Matrix enthält außerdem geringe Mengen an Lipiden und anorganischen Stoffen.

Neben der Dicke des Gelenkknorpels variieren auch die Zellularität und andere morphologische, chemische und physikalische Eigenschaften in Abhängigkeit von der Lokalisation, der genetischen Determination des Individuums und vor allem von physiologischen und biomechanischen Anforderungen. In jedem Fall stellt die extrazelluläre Matrix die Funktionsfähigkeit des Gelenkknorpels sicher, und es ist die Hauptaufgabe der Chondrozyten, die Matrix zu produzieren und ihre Eigenschaften aufrechtzuerhalten (MEACHIM und STOCKWELL 1979).

1.2.2.1.1. Zoneneinteilung. Die Verteilung der Chondrozyten und der Knorpelmatrixbestandteile variiert zwischen der Knorpel-Knochen-Grenze und dem Gelenkspalt. Es hat sich für die Beschreibung von Untersu-

chungsergebnissen als sinnvoll erwiesen, das Knorpelgewebe in Zonen einzuteilen (Abb. 2), die parallel zur Gelenkoberfläche angeordnet sind (COLLINS 1949; BARNETT et al. 1961; LANE und WEISS 1975; IWATA und KANEKO 1980a; KLEIN und HUTH 1980).

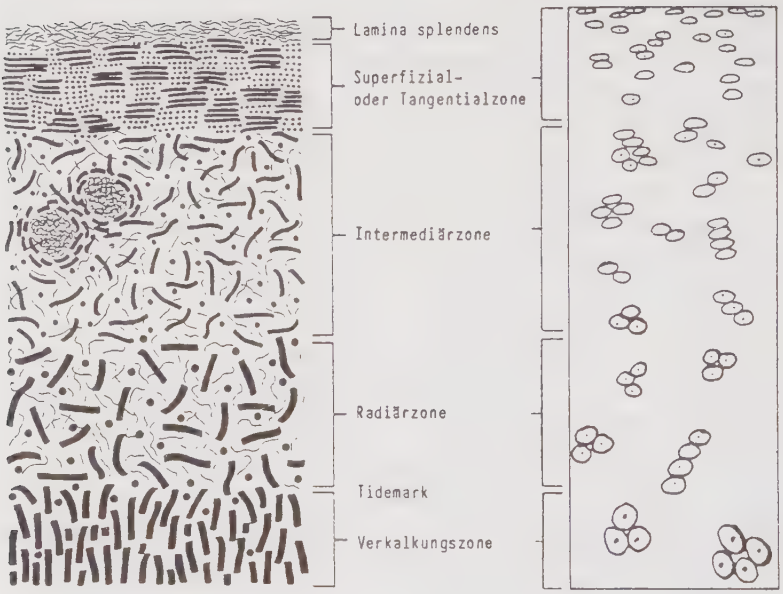


Abbildung 2: Schematische Unterteilung des Gelenkknorpels in Zonen. Links Kollagenfaseranordnung nach elektronenoptischen Befunden (nach LANE und WEISS 1975), rechts Knorpelzellanordnung nach lichtmikroskopischen Befunden (nach IWATA und KANEKO 1980a).

1. Die **Superfizial-** oder **Tangentialzone** grenzt an die Gelenkhöhle. Die Kollagenfasern sind tangential zur Oberfläche angeordnet, Chondrozyten sind diskoidal und liegen mit ihrer Hauptachse parallel zur Knorpeloberfläche. Der äußerste Teil dieser Zone wird manchmal als Lamina splen-

dens bezeichnet (MEACHIM und STOCKWELL 1979). Nach anderen Autoren stellt die Lamina splendens eine der Tangentialzone aufgelagerte eigene Schicht dar (LANE und WEISS 1975), ihre Existenz wird jedoch von ASPDEN und HUKINS (1979) in Frage gestellt.

2. Die **Intermediärzone** ist gekennzeichnet durch ein ausgeprägtes Netzwerk der Kollagenfaserbündel. Die Chondrozyten weisen eine ellipsoide Form auf und sind gleichmäßig in der Matrix verteilt.

3. In der **Radiärzone** formen die Kollagenfasern ein dichtes Netzwerk, sie sind hauptsächlich radiär zur Gelenkoberfläche ausgerichtet. Sphärische Chondrozyten sind in kolonnenförmigen Gruppen zu vier bis acht Zellen angeordnet, die Kolonnen sind radiär ausgerichtet.

4. Die **Verkalkungszone** grenzt an den subchondralen Knochen. Hier finden sich nur noch wenige Chondrozyten, die Matrix ist stark mit Calziumsalzen angereichert.

Die Zonen 1-3 gehen fließend ineinander über, während zwischen den Zonen 3 und 4 eine schwach basophile Grenzlinie beobachtet werden kann, die von FAWNS und LANDELLS (1953) "**tide mark**" genannt worden ist. Die extrazelluläre Knorpelmatrix wird unterteilt in spezialisierte Bereiche in der direkten Umgebung der Chondrozyten, die **perizelluläre Matrix**, und die generelle Matrix, die **interzelluläre Matrix.**

1.2.2.1.2. Fibröse Knorpelmatrixkomponenten. Der hyaline Gelenkknorpel wird in routinemäßig hergestellten histologischen Präparaten mit einer homogenen Matrix zur Darstellung gebracht, weil die fibröse Textur der Knorpelmatrix mit den üblichen histologischen Methoden nur schwer zu erfassen ist. Die Kollagenfasern lassen sich meist nur elektronenmikroskopisch darstellen, bei pathologisch degenerierter Grundsubstanz können sie jedoch auch lichtmikroskopisch erkannt werden. Die perizelluläre Matrix ist frei von Kollagenfasern und kontrastiert gut mit der Textur der fibrösen Interzellularmatrix, die den größeren Anteil des Knorpels bildet. Für den menschlichen Gelenkknorpel ist Typ II-Kollagen charakteristisch (MILLER et al. 1971), während Typ I-Kollagen in der Haut, in den Sehnen, im Knochen und im Faserknorpel gefunden wird (GAY et al. 1980).

1.2.2.1.3. Grundsubstanz. Die Grundsubstanz bildet das Füllmaterial zwischen den fibrösen Knorpelmatrixkomponenten. Sie enthält eine Vielfalt an chemischen Substanzen (GERSH und CATCHPOLE 1960), ist aber vorwiegend aus Protein-Polysaccharid-Komplexen aufgebaut. Die Knorpelgrundsubstanz erscheint bei hoher Vergrößerung im Lichtmikroskop als ein feines Netzwerk in den Zonen der perizellulären Matrix (MEACHIM und ROY 1969) und zwischen den Kollagenfasern der interzellulären Matrix (WEISS et al. 1968).

1.2.2.1.4. Perizelluläre Matrix und Zellakunen. In histologischen Knorpelpräparaten erscheinen die Chondrozyten bei lichtmikroskopischer Auswertung in Gewebehöhlen lokalisiert. Diese Lakunen sind jedoch keine tatsächlichen Höhlen im Knorpelgewebe, vielmehr bilden die spheroidalen Zonen der perizellulären Matrix oft deutliche Kanten zur interzellulären Matrix der Umgebung, und ein mögliches Auslaugen der Grundsubstanz während der histologischen Aufarbeitung des Gewebes führt eventuell zu der irrigen Erscheinung einer Gewebehöhle. Wenn das Gewebe richtig fixiert und gefärbt wurde, dann wird die Grundsubstanz direkt bei der Zelle intensiv angefärbt, und die Anfärbbarkeit geht mit der Entfernung von der Zelle zurück.

Die perizelluläre Matrix bildet ein Mikromilieu für die Chondrozyten innerhalb des generellen Milieus des Knorpelgewebes, welches morphologisch eine gewisse Ähnlichkeit zum fetalen Knorpel besitzt (MEACHIM und STOCKWELL 1979).

1.2.2.1.5. Die Bestandteile der Grundsubstanz. Die Füllsubstanz, die dem Knorpel seine Elastizität unter Druckbelastung verleiht, besteht aus großen Molekülen von Kohlenhydraten und Proteinen. Knorpel und andere Bindegewebe enthalten negativ geladene Polysaccharide mit einem Molekulargewicht bis zu 50 000. Diese Polysaccharide werden als saure Mukopolysaccharide oder präziser als Glykosaminoglykane bezeichnet; Chondroitinsulfat, Keratansulfat und eine sehr geringe Menge Hyaluronsäure lassen sich im Knorpel nachweisen. Chondroitinsulfat- und Keratansulfatketten sind als Seitenketten kovalent an zentrale Proteincores gebunden,

welche 6-8% des gesamten Moleküls bilden. Diese Proteoglykane haben ein Molekulargewicht von etwa 1-4 x 10^6 und variieren deutlich in ihrer genauen chemischen Zusammensetzung. Einige Proteoglykane können sehr große Komplexe bilden; die Aggregation beruht auf einer hochspezifischen Interaktion der Proteoglykane mit Hyaluronsäure und bestimmten Glykoproteinen. Eng mit den Proteoglykankomplexen assoziiert sind neutrale Glykoproteine mit einem hohen Proteingehalt und nur geringem Kohlenhydratanteil (MEACHIM und STOCKWELL 1979).

Glykosaminoglykane lassen sich aufgrund ihres polyanionischen Charakters mit kationischen Farbstoffen, wie z.B. Safranin O, in Gewebeschnitten histochemisch darstellen. Hierbei bilden sich elektrostatische Bindungen zwischen dem positiv geladenen Farbstoffmolekül und negativ geladenen Bindungsstellen des Polyanions aus. Tritt zusätzlich eine Interaktion zwischen benachbarten Farbstoffmolekülen durch Ausbildung von π-Bindungen auf, erscheint der Farbstoff in seiner metachromatischen Form, die jedoch bei der Permanentfixierung der Präparate in die orthochromatische Form übergeht (ROSENBERG 1971).

Chondroitin- und Keratansulfat stellen die beiden wichtigsten Glykosaminoglykane des Knorpelgewebes dar (KAPLAN und MEYER 1959, ROSENBERG et al. 1965). Hyaluronsäure bildet eine kleine Fraktion (etwa 0,7% des totalen Uronsäuregehalts), die äußerst wichtig für die Proteoglykan-Aggregation ist (HARDINGHAM und MUIR 1974). Die Konzentration dieser Substanzen im humanen Knorpel variiert sehr stark (ROSENBERG et al. 1965; BOLLET und NANCE 1966). Knorpel verschiedener Stellen der Gelenkoberfläche zeigt einen unterschiedlichen Gehalt an Glykosaminoglykanen. So besitzt die Oberfläche des Femurkopfknorpels eine höhere Glykosaminoglykankonzentration als der inferiore Knorpel (MAROUDAS et al. 1973). Die Patella besitzt eine geringere Glykosaminoglykankonzentration als der Femurkondylus (MAROUDAS 1975). Auf dem Femurkondylus selber hat der posteriore Teil einen geringeren Hexosamingehalt als der intermediäre Teil der artikulären Fläche (BJELLE 1975).

Weiterhin sind die Glykosaminoglykane nicht in allen Zonen des Knorpels gleichmäßig verteilt. In Übereinstimmung mit anderen Autoren fanden COLLINS und McELLIGOTT (1960), daß die Basophilie und Metachromasie in der Superfizialzone weniger intensiv sind als in der Intermediär- und Radiärzone von menschlichem Gelenkknorpel. Die Matrix der Intermediärzone wird diffus angefärbt, aber in der Radiärzone findet man eine deutlich stärkere Anfärbbarkeit in der Nähe der Chondrozytengruppen. Der Knorpel von nichterwachsenen Individuen läßt sich dagegen gleichmäßig über die gesamte Gewebedicke anfärben.

Keratan- und Chondroitinsulfatkonzentrationen sind in der Radiär- und Intermediärschicht hoch und nehmen zur Gelenkoberfläche hin ab (STOCKWELL und SCOTT 1965). Chemische Analysen von Tangentialschnitten des menschlichen Femurknorpels bestätigen die histochemischen Befunde (STOCKWELL und SCOTT 1967). Der Gehalt an Uronsäure, einem Indikator für Chondroitinsulfat, steigt von etwa 0,4-0,8% des Gewebetrockengewichts in der Superfizialzone auf etwa 2% des Trockengewichtes in der Intermediärschicht. Hexose, eine Komponente von Keratansulfat, ist in der Superfizialschicht schwach konzentriert und übersteigt den Gehalt an Uronsäure noch etwas in der Radiärschicht (MAROUDAS et al. 1969; BOLLET und NANCE 1966).

Eine Reduktion des Glykosaminoglykangehaltes mit steigendem Lebensalter, wie von KUHN und LEPPELMANN (1958) postuliert, kann von MEACHIM und STOCKWELL (1979) nicht bestätigt werden. Verschiedene Untersuchungen zeigen, daß die Reduktion des Glykosaminoglykangehaltes in der Knorpelgrundsubstanz bereits mit der Wachstumsphase abgeschlossen ist. Nach den ersten beiden Lebensjahrzehnten ändert sich speziell der Chondroitinsulfatgehalt nur noch wenig (ANDERSON et al. 1964; BOLLET und NANCE 1966). Während des dritten und vierten Lebensjahrzehnts steigt jedoch der Keratansulfatgehalt gegenüber Chondroitinsulfat in der Radiärzone signifikant an, die Substanz ist vor allem perizellulär lokalisiert (STOCKWELL 1970). Diese heterogene Verteilung der Glykosaminoglykane, speziell des Keratansulfats, kann durch Unterschiede in ihrer Turnover-Rate erklärt werden. In Kaninchenknorpel ist die Turn-

over-Rate von Keratansulfat sehr viel langsamer als die von Chondroitinsulfat (DAVIDSON et al. 1962). Es wird angenommen, daß zunächst der relativ langsame Turnover von Keratansulfat-Proteoglykanen eine Diffusion vom Chondrozyt in die interzelluläre Matrix begünstigt, bis der Diffusionsgradient (z.B. zwischen zwei Zellen) umgekehrt wird: Keratansulfat reichert sich zunächst in der interterritorialen Matrix an (MASON 1971). Später, wenn die interterritoriale Matrix durch extensive Vernetzung für Makromoleküle undurchlässiger wird, wird das von den Chondrozyten produzierte Keratansulfat in der direkten Umgebung der Zellen zurückgehalten.

1.2.2.1.6. Knorpelmatrixstruktur und Knorpelfunktion. Die zonale Variation in der Zusammensetzung der interzellulären Matrix läßt sich mit den spezifischen Funktionen der Knorpelzonen in Einklang bringen (MEACHIM und STOCKWELL 1979). Die eng gepackten orientierten Kollagenfasern der Superfizialzone bilden wahrscheinlich einen protektiven Panzer, der Abnutzungserscheinungen widerstehen soll und der anscheinend für diese Aufgabe nur auf einen geringen Glykosaminoglykangehalt angewiesen ist. Die tieferliegende Intermediär- und Radiärzone hat möglicherweise hauptsächlich die physiologischen Knorpelkompressionen aufzufangen. Diese Funktion bedingt eine andere Anordnung der Kollagenfasern und einen reicheren Glykosaminoglykangehalt. Die spezialisierte perizelluläre Matrix fungiert als Stoßdämpfer für die Chondrozyten oder Chondrozytengruppen (STOCKWELL und SCOTT 1965). Zusammen verteilen und dämpfen die Lakunen und das offene, verwickelte Netzwerk der interzellulären Matrix die Gelenkbelastung (THOMPSON und BASSETT 1970).

Im gesunden Gelenk kommen dem Gelenkknorpel somit drei Funktionen zu: Er stellt ein Überzugsmaterial dar, welches den darunterliegenden Knochen vor Abschliff und anderen Zerstörungen bewahrt (MEACHIM 1975), er dämpft und verteilt die Belastung auf den subartikulären Knochen, und er ermöglicht die Bewegung von artikulären Gelenkoberflächen.

1.2.2.1.7. Knorpelfibrillation. Der Gelenkknorpel erwachsener Individuen besitzt häufig Zonen, in denen die Morphologie durch Fibrillation verändert ist (MEACHIM und STOCKWELL 1979). Fibrillation ist ein Phänomen, mit dem Knorpelalterationen beschrieben werden, die morphologisch durch Ausfransungen und Einrisse der Knorpeloberfläche gekennzeichnet sind. Während des erwachsenen Lebens ist eine altersabhängige Zunahme des Ausmaßes dieser Knorpeldegeneration zu beobachten. Fibrillation ist zudem die erste morphologische Veränderung des arthrotischen Gelenkknorpels, die lichtmikroskopisch zu erkennen ist.

1.2.2.2. Biochemie der Knorpelmatrixkomponenten

1.2.2.2.1. Glykosaminoglykane. Der Begriff Glykosaminoglykane, der die ältere Bezeichnung Mukopolysaccharide ersetzt (JEANLOZ 1960), steht für lange unverzweigte Kohlenwasserstoffe, die hauptsächlich aus sich wiederholenden Disaccharideinheiten aufgebaut sind (AMADO 1973; MUIR 1979). Ein Zucker ist dabei Glukosamin oder Galaktosamin und der andere Hexuronsäure oder, im Fall des Keratansulfates, Galaktose. Bis auf die Hyaluronsäure sind alle in mehr oder weniger hohem Ausmaß sulfatiert. Drei Glykosaminoglykane werden im Knorpel gefunden. Ihre Anteile variieren mit dem Knorpeltypus und mit dem Lebensalter. Mit der möglichen Ausnahme Hyaluronsäure existieren die Glykosaminoglykane nicht als freie Moleküle, sondern sie sind mit Proteinen assoziiert und repräsentieren den Kohlenwasserstoffanteil der Proteoglykane.

1.2.2.2.2. Chondroitinsulfat. Chondroitinsulfat besteht aus Einheiten von Glukuronsäure und N-Acetylgalaktosamin (Abb. 3). Die durchschnittliche Kettenlänge von Chondroitinsulfat enthält 25-30 Disaccharideinheiten (MUIR 1979). Die Verteilung der Sulfatreste auf die Disaccharidkette ist nicht uniform, in der Nähe der Bindung zum Protein sind weniger Sulfatreste nachgewiesen worden (WASTESON und LINDAHL 1971). Eine Sulfatgruppe ist pro Disaccharideinheit an einer von zwei isomeren Bindungsstellen angelagert: In Chondroitin-4-sulfat ist das Sulfat am C_4, in Chondroitin-6-sulfat am C_6 des Galaktosaminrests gebunden (Abb. 3).

Beide Formen kommen im Gelenkknorpel vor, jedoch überwiegt Chondroitin-6-sulfat im Gelenkknorpel Erwachsener (MANKIN und LIPPIELLO 1971; LUST und PRONSKY 1972; HJERTQUIST und LEMPERG 1972; LEMPERG et al. 1974). Der Gehalt an Chondroitin-4-sulfat steigt bei der Arthrose (MANKIN et al. 1971).

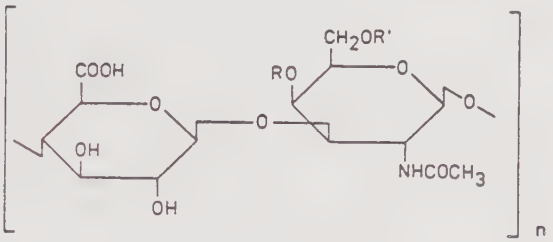


Abbildung 3: Disaccharideinheit der Chondroitinsulfate. Chondroitin-4-sulfat: R=SO_3H, R'=H; Chondroitin-6-sulfat: R=H, R'=SO_3H.

Die biologische Funktion der Stellung der Sulfatgruppen ist nicht bekannt. In Chondroitin-6-sulfat stehen die Sulfatgruppen jedoch weiter von der Kette hervor als in Chondroitin-4-sulfat (ISAAC und ATKINS 1973; ATKINS 1977). Insofern könnte Chondroitin-6-sulfat eine stärkere Affinität zu den basischen Gruppen von Kollagen und anderen Proteinen besitzen als Chondroitin-4-sulfat (MUIR 1979).

1.2.2.2.3. Keratansulfat. Keratansulfat besteht aus Disaccharideinheiten von N-Acetylglukosamin und Galaktose (Abb. 4) und enthält keine Uronsäure. Keratansulfat kann sowohl in der Kettenlänge als auch im Ausmaß der Sulfatierung stärker variieren als Chondroitinsulfat (MUIR und HARDINGHAM 1975). Keratansulfat aus Hornhaut und Skelett werden aufgrund ihrer Proteinbindung unterschieden (SENO et al. 1965) und entsprechend mit Keratansulfat I und Keratansulfat II bezeichnet. Letzteres ist viel variabler bezüglich Struktur und Sulfatierung (MATHEWS

und CIFONELLI 1965). Es scheinen zwei Populationen vorzukommen: Die eine besitzt eine Sulfatgruppe pro Disaccharideinheit, die andere bindet erheblich mehr Sulfat (HJERTQUIST und LEMPERG 1972). Die Sulfatgruppen binden am C_6 der Galaktose- und mehr als zur Hälfte am C_6 der N-Acetylglukosaminreste (BHAVANANDAN und MEYER 1968).

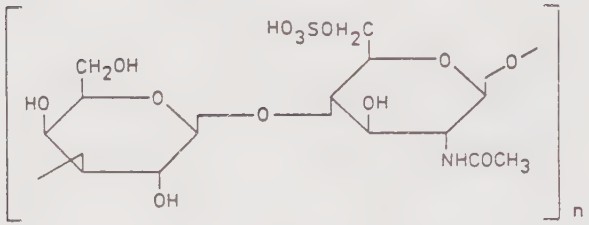


Abbildung 4: Disaccharideinheit von Keratansulfat.

Die Ketten von Keratansulfat des Skeletts sind kürzer und variabler in der Kettenlänge als Chondroitinsulfatketten. Sie bestehen durchschnittlich aus 13 Disaccharideinheiten (HASCALL und RIOLO 1972; ROBINSON und HOPWOOD 1973). Die Keratansulfatketten des Skeletts binden an Proteine über Galaktosaminreste, die an die Hydroxylgruppen von Serin und Threonin aus dem Proteoglykan-Proteincore angelagert sind (BRAY et al. 1967; TSIGANOS und MUIR 1967; HOPWOOD und ROBINSON 1974).

1.2.2.2.4. Hyaluronsäure. Obwohl Hyaluronsäure in allen anderen Bindegewebstypen anzutreffen ist, glaubte man zunächst, sie fehle im Knorpelgewebe. Im menschlichen Femuralknorpel ist sie jedoch zu etwa 0,05% des Trockengewichtes vorhanden (KEMPSON et al. 1973; MUIR 1979) und eindeutig identifiziert worden (HARDINGHAM und MUIR 1974; HASCALL und HEINEGARD 1974).

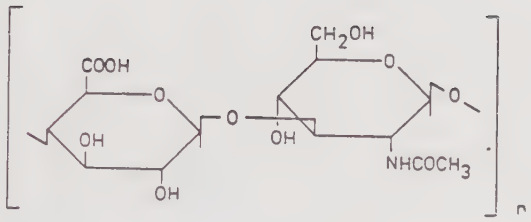


Abbildung 5: Disaccharideinheit von Hyaluronsäure.

Hyaluronsäure ist das einzige nichtsulfatierte Glykosaminoglykan. Sie besteht aus Disaccharideinheiten von Glukuronsäure und N-Acetylglukosamin (Abb. 5). Die Glykosidbindung besitzt die gleiche Konfiguration wie bei Chondroitinsulfat, aber die unverzweigten Hyaluronsäureketten sind erheblich länger.

Im Knorpel spielt Hyaluronsäure eine wichtige Rolle für die Aggregation von Proteoglykanen. Die Interaktion von Proteoglykan und Hyaluronsäure führt zu einem Anstieg der hydrodynamischen Größe und zu einer erheblichen Viskositätssteigerung (HARDINGHAM und MUIR 1972; HASCALL und HEINEGARD 1974).

1.2.2.5. Proteoglykane. Der Begriff Proteoglykan steht für Makromoleküle des Bindegewebes, die aus einem Proteincore, an welches eine große Zahl Glykosaminoglykanketten angelagert sind, bestehen. Dabei wird nur 10-20% des Molekulargewichtes vom Protein repräsentiert, 80-90% vom Chondroitinsulfat mit geringeren, aber variablen Anteilen von Keratansulfat.

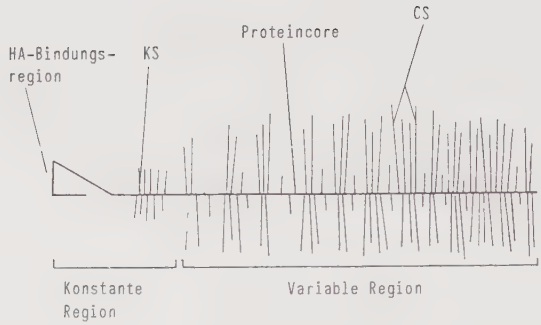


Abbildung 6: Schematische Darstellung der Struktur des Proteoglykanmoleküls (nach ROSENBERG et al. 1970; nach MUIR 1979). HA: Hyaluronsäure; KS: Keratansulfat; CS: Chondroitinsulfat.

Die in Abbildung 6 gezeigten Proteoglykanmoleküle bilden nun zusammen mit Hyaluronsäuremolekülen Komplexe, deren Größe im wesentlichen von der Länge der Hyaluronsäurekette abhängig ist (Abb. 7). Die Bindung von Proteoglykanen an Hyaluronsäure genügt einem Gleichgewicht, welches unter physiologischen Bedingungen auf der Seite des Hyaluronat-Proteoglykan-Komplexes liegt (HARDINGHAM und MUIR 1972, 1975).

Der Proteoglykanabbau während des physiologischen Turnovers muß durch Enzymaktivitäten ausgelöst werden, die die Chondrozyten selber produzieren. Die Struktur der Proteoglykane macht diese gegen den Angriff proteolytischer Enzyme empfindlich. Lysosomale Proteinasen sind in den letzten Jahren intensiv erforscht worden, und Kathepsin B, D und G sowie lysosomale Elastase sind nunmehr gut beschrieben (LINDENHAYN und HEILMANN 1982a,b). Jedes der genannten Enzyme vermag Proteoglykane im Gelenkknorpel abzubauen (MORRISON et al. 1973; MALEMUD und JANOFF 1975). Proteinasen sind wahrscheinlich die wichtigsten der am physiologischen Turnover der Proteoglykane beteiligten Enzyme (SAPOLSKY et al. 1974, 1976).

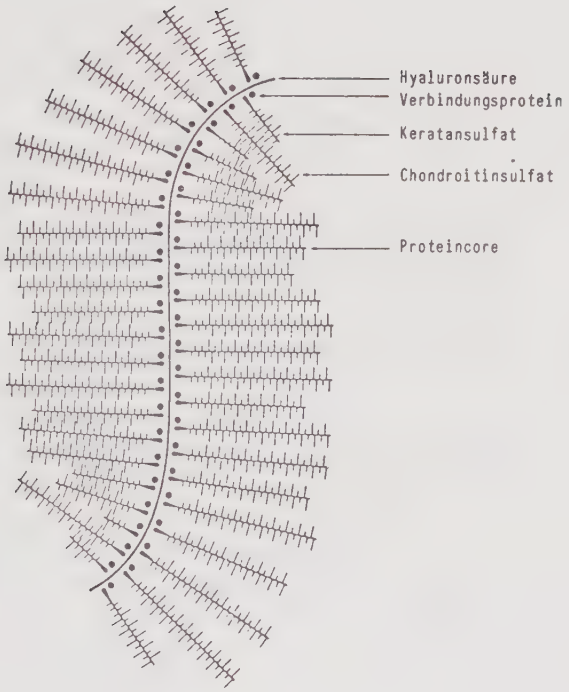


Abbildung 7: Proteoglykan-Aggregat (nach ROSENBERG 1975).

Hyaluronidase ist im Synovialgewebe und in der Synovia, jedoch nicht im Knorpelgewebe nachgewiesen worden (BOLLET et al. 1963). Hyaluronidase mit niedrigem pH-Optimum ist ebenfalls in Lysosomen gefunden worden (ARONSON und DAVIDSON 1968), wo sie zusammen mit einer Sulfatase, β-N-Acetylhexosaminidase und β-Glukuronidase am Abbau der Chondroitinsulfatketten beteiligt sein müssen (MUIR 1973). Intakte Proteoglykane sind im Kollagenfasernetzwerk verankert. Wenn sie jedoch teilweise abgebaut worden sind, können die Fragmente aus dem Knorpelgewebe über die Synovialflüssigkeit und das Synovialgewebe in den Blut-

kreislauf diffundieren und schließlich in der Leber metabolisiert werden (WOOD et al. 1973).

1.2.2.2.6. Kollagen. Kollagenfibrillen sind aus Aggregaten von Tropokollagenmolekülen zusammengesetzt, welche aus drei Polypeptidketten bestehen, die in Form einer Superhelix verwickelt sind (Abb. 8).

Abbildung 8: Tripelhelix des Kollagen (nach MUIR 1979).

Im Bindegewebe sind verschiedene Kollagentypen identifiziert worden, die auf charakteristische Weise auf die verschiedenen Bindegewebsarten verteilt sind. In Tabelle 2 ist die Verteilung der verschiedenen Kollagentypen im Gelenkgewebe dargestellt (GAY et al. 1980).

Tabelle 2: Kollagentypen im normalen und rheumatischen Gelenkgewebe (nach GAY et al. 1980).

glatte Muskelzellen der Gefäße	Typ V
Endothel der Gefäße	Typ IV
Synovialgewebe	Typ I, III
hyaliner Knorpel, interzelluläre Matrix	Typ II
hyaliner Knorpel, perizelluläre Matrix	Typ V
Menisken und Sehnen	Typ I
Knochen	Typ I
Phagozyten in der Synovialflüssigkeit	Typ I, II, III, IV, V
Pannusgewebe	Typ I, III
Blutgefäße im Pannusgewebe	Typ IV, V
geschädigtes Knorpelgewebe	Typ I, II

Nach NIMNI und DESHMUKH (1973) kommt in arthrotischem Gelenkknorpel neben Typ II-Kollagen auch solches vom Typ I vor. Immunhistologische Untersuchungen von GAY et al. (1976) haben gezeigt, daß Chondrozyten zur Aufrechterhaltung ihrer Typ II-Kollagensynthese eine spezielle Zell-Matrix-Wechselwirkung benötigen. Durch degenerative Prozesse kommt es im Verlauf der Arthrose zu einer Veränderung der Knorpelmatrix, so daß eine "Umschaltung" der Kollagensynthese auf Typ I-Kollagen erfolgt.

1.2.2.2.7. Turnover der Knorpelmatrixkomponenten. Durch die Entwicklung einer In-vivo-Methode zur quantitativen Bestimmung der Sulfataufnahme in den Gelenkknorpel von verschiedenen Versuchstieren konnte MAROUDAS (1975) die In-vivo- mit den In-vitro-Raten der Sulfatinkorporation vergleichen und sehr gute Übereinstimmung zwischen den beiden Zahlenwerten aufzeigen. Erst auf dieser Basis sind zuverlässige Angaben zum Turnover der Knorpelmatrixkomponenten beim Menschen zu ermitteln. Die Halbwertzeit der Glykosaminoglykane im Femurkondylenknorpel von Erwachsenen liegt bei 300 Tagen, während der des Femurkopfes ca. 800 Tage beträgt, beim Hund und Kaninchen beträgt sie 150 bzw. 100 Tage. Die Untersuchung der Sulfataufnahme und des Turnovers in Abhängigkeit der Distanz von der artikulären Oberfläche hat beträchtliche lokale Unterschiede gezeigt.

Knorpel von osteoarthrotischen Femurköpfen scheint nahezu dieselbe Sulfataufnahme zu besitzen wie normaler Knorpel, aber eine höhere Turnoverrate (MAROUDAS 1975). Dagegen fanden MANKIN und LIPPIELLO (1970) in arthrotischem Gelenkknorpel eine höhere Einbau- und Turnoverrate.

Die Turnoverraten der Proteoglykane im Knorpel verschiedener Spezies differieren wahrscheinlich in Abhängigkeit von der Zellularität des jeweiligen Gewebes und stehen in umgekehrtem Verhältnis zur Dicke des Knorpels (STOCKWELL 1971). Die Kollagensyntheserate im Gelenkknorpel erwachsener Menschen ist extrem niedrig. Nach Ansicht verschiedener Autoren scheint der Turnover der Kollagenfasern sehr langsam abzu-

laufen (HOWELL 1975; SCHOFIELD und WEIGHTMAN 1978; MUIR 1979; SOKOLOFF 1980).

Durch die Therapie degenerativer Gelenkerkrankungen mit spezifischen Pharmaka läßt sich die Reduktion oder Hemmung des Knorpelabbaus nur sehr langsam erzielen oder nachweisen, da die Halbwertzeiten der Knorpelmatrixkomponenten beim Menschen sehr hoch sind. Dies erfordert eine pharmakologische Prüfung dieser Wirkstoffe über einen sehr langen Zeitraum. Da derartige klinisch-pharmakologische Arbeiten zur Pharmakotherapie der Arthrosen mit großen Schwierigkeiten verbunden sind, müssen tierexperimentelle Arthrosemodelle herangezogen werden, die es in kürzerer Zeit erlauben, eine Bewertung von Substanzen vorzunehmen (KALBHEN 1982a).

1.3. Die Arthrose

Die Arthrosis deformans ist ein primär degenerativer Gelenkprozeß, der zu einer strukturellen Knorpelzerstörung eines oder mehrerer Gelenke führt und je nach gegebener Progredienz der Erkrankung von pathologischen Veränderungen anderer Teile des Gelenkes begleitet ist. Die heute gängige Bezeichnung Osteoarthrose berücksichtigt über die das Gelenk im engeren Sinne bildenden funktionellen Teile - Knorpelflächen, Synovialis und fibröse Kapsel - auch den angrenzenden Knochen, der bei fortschreitender Erkrankung röntgenologisch manifestierbare Um- und Anbauvorgänge erkennen läßt. Die im anglo-amerikanischen Sprachgebrauch gängige Bezeichnung Osteoarthritis ist dagegen ein phänomenologisch geprägter Begriff, der die Erfahrung beschreibt, daß ein arthrotisches Gelenk, welches den Patienten zum Arzt führt, im allgemeinen auch eine entzündliche Symptomatik zeigt. Man spricht im deutschen Sprachraum vom Stadium der aktivierten Arthrose (OTTE 1970b).

Epidemiologische Studien von WAGENHÄUSER (1969) haben gezeigt, daß sich bei 50% der über 30jährigen arthrotische Skelettveränderungen morphologisch nachweisen lassen. Diese Arthrosen sind überwiegend kli-

nisch stumm. Arthrose ist in diesem Sinne keine Krankheit, sondern ein "schicksalsmäßiger Prozeß" (FASSBENDER 1983), dessen Ausmaß und zeitlicher Verlauf durch mehrere Komponenten beeinflußt wird.

Der die Gelenkoberflächen bildende hyaline Knorpel erfüllt durch seine Struktur und Zusammensetzung in idealer Weise die Funktion einer hochbelastbaren und stoßdämpfend-elastischen Gleitfläche. Elastizität und Druckfestigkeit wird durch die Struktur des Kollagenfasergerüstes sichergestellt, während Gleitfähigkeit und Stoßfestigkeit durch die homogene Zwischensubstanz aus Proteoglykanen gewährleistet ist, die ein hohes Wasserbindungsvermögen aufweist. Die Synovialflüssigkeit besteht aus einem Ultrafiltrat des Blutplasmas und Hyaluronsäure als Sekret der Synovialzellen vom B-Typ. Synovialflüssigkeit und hydrophile Zwischensubstanz des hyalinen Knorpels bilden ein geschlossenes System, welches neben der stoßdämpfenden Wirkung auch ein durch die Gelenkbewegung aktiviertes Versorgungssystem für die Chondrozyten im gefäßfreien Knorpel darstellt.

Die Proteoglykane werden in den Chondrozyten produziert. Diese Knorpelzellen sind sekretorisch befähigt und können mit einem minimalen Substratangebot existieren und produzieren. Die Energie für die Proteoglykansynthese gewinnt der Chondrozyt durch anaerobe Glykolyse. Das Endprodukt Laktat stimuliert die Synovialzellen zur Glukosefreisetzung. Wird dieser nutritive Regelkreis gestört, schalten die Chondrozyten zur Deckung ihres Energiebedarfs auf aerobe Verbrennung um. Dies geht zu Lasten der sie umgebenden Knorpelgrundsubstanz, die hierbei enzymatisch zerstört wird (DETTMER und BINZUS 1969). Diese Zellen haben die Fähigkeit verloren, funktionstüchtige Chondrozyten neu zu bilden (FASSBENDER 1983).

Exogene mechanische Noxen, aber auch die im Laufe des Lebens vom Gelenkknorpel aufzunehmende mechanische Belastung können die Toleranz des Knorpels überfordern und degenerative Prozesse in Gang setzen. Zusätzliche Bedingungen wie eine Fehlstellung der Gelenke oder unphysiologische Gelenkbelastungen im Arbeitsprozeß, Sport oder durch Körperübergewicht begünstigen bzw. beschleunigen diese Prozesse.

Da der Gelenkknorpel nicht vaskularisiert ist, erfolgt der Substratzustrom zu den Chondrozyten beim Erwachsenen ausschließlich über die Blutgefäße des Synovialgewebes. Auf dem Weg zur Knorpelzelle können endogene Störungen den Transport behindern und zu einer Minderversorgung der Chondrozyten führen. FASSBENDER (1983) hat folgende vier Störfaktoren beschrieben, die zu einem Mißverhältnis zwischen der vom Chondrozyt geforderten Synthese- und Sekretionsleistung und dem Substratnachschub führen können:

1. Veränderung der Blutzirkulation im Synovialgewebe. Strukturveränderung der Synovialgefäße.
2. Strukturveränderung (Fibrosierung) des Synovialgewebes.
3. Qualitative und quantitative Änderungen in der Synovialflüssigkeit, dem Transportmedium.
4. Qualitätsänderung (Alterungsvorgang) in der Knorpelzwischensubstanz.

Weil die Proteoglykanzwischensubstanz einem hohen Verschleiß unterliegt - ihr Umsatzzyklus hat eine Dauer von nur ca. 14 Tagen (FASSBENDER 1983) - ist die Funktionsfähigkeit der Chondrozyten für den Gelenkknorpel, der mechanischen Belastungen ausgesetzt ist, unbedingt erforderlich. Während zytotoxische Einflüsse im normalen Bindegewebe wegen der Regenerationsfähigkeit der Fibroblasten keine Funktionseinbuße des Gewebes nach sich ziehen, führt der Untergang postmitotischer Knorpelzellen durch zytotoxische Noxen zur Verödung von Knorpelarealen und einer Imbalance zwischen der strukturell bedingten Widerstandsfähigkeit des Knorpelgewebes und der exponierten Gelenkbelastung. Ein toxisch oder nutritiv hervorgerufener Chondrozytenuntergang hat eine Verminderung der Proteoglykanproduktion und damit eine Demaskierung des Kollagenfasergerüsts zur Folge. Der Knorpel verliert, zunächst lokal begrenzt, die ihm abverlangte Widerstandsfähigkeit gegen die Gelenkbelastung, der degenerative Prozeß der Arthrose ist in Gang gesetzt.

FASSBENDER (1983) beschreibt drei unterschiedliche Gefährdungen, denen Struktur und Funktion des Gelenkknorpels ausgesetzt sind und die im Laufe des Lebens in unterschiedlichen Kombinationen zusammenwirken und früher oder später die strukturellen Veränderungen herbeiführen, die die eigentliche Arthrose einleiten:

1. Exogen-mechanische Noxen, z.B. traumatische Knorpelschädigung durch Prellung, Fehl- und Überbelastung.
2. Exogene, toxische Noxen.
3. Endogene, nutritive Noxen, z.B. durch vorhergehende primäre Gelenkentzündung oder metabolische Störungen im Knorpelbereich.

1.3.1. Histopathologische Alterationen des Gelenkknorpels. Den pathogenetischen Ablauf des arthrotischen Geschehens stellt FASSBENDER (1975, 1983) in Phasen dar, die histologisch dokumentiert werden können.

1. Primärläsion des Knorpels. Eine lokale Demaskierung der Kollagenfasern oder traumatische Gelenkbelastungen führen zur Störung in der Oberflächenglätte des Knorpels, wodurch bei weiterer Gelenkbewegung Scherkräfte angreifen können. Das Schmiervermögen der Synovialflüssigkeit kompensiert diese erste lokale Rauhigkeit; wenn die artikulierende Gelenkoberfläche noch intakt ist, kann diese Phase längere Zeit insistieren.

2. Einrisse und Abrisse. Zeigt auch die artikulierende Gelenkfläche Knorpelläsionen, dann reicht die Schmierfähigkeit der Synovialflüssigkeit nicht mehr aus, um diese Knorpeloberfläche hinreichend zu glätten. Jede Gelenkbewegung wird zum Trauma (OTTE 1970a). Es kommt zu Knorpeleinrissen, die senkrecht zu den tangential angreifenden Scherbewegungen den radiär zur Oberfläche verlaufenden Kollagenfaserbündeln folgen. In der Folge entstehen auch tangentiale Abrisse entlang dem Verlauf der Kollagenfasern an der Knorpeloberfläche. Fahnenartige Knorpelfragmente ragen in den Gelenkspalt.

Im histologischen Präparat finden sich an den Rändern der Knorpeleinrisse Chondrozytencluster, sog. "Brutkapseln" (DUSTMANN et al. 1974a). Dabei handelt es sich um kugel- oder tropfenförmige Knorpelzellhaufen von unterschiedlicher Größe und Zellzahl. Sie werden vom Rande her durch mitotische Zellteilungen aufgebaut und vom Zentrum her abgebaut. Die Entstehung der Cluster in der Nähe der Einrisse ist verständlich, da hier die Substratversorgung wegen der Verkürzung der Diffusionsstrecke

erheblich besser geworden ist. Randständige Chondrozyten werden so zur Zellteilung stimuliert. Diese Regenerate stellen jedoch keine funktionsfähigen Chondrozyten dar, die zur Heilung der Knorpeldefekte durch Wiederherstellen einer kontinuierlichen Knorpeloberfläche befähigt wären (FASSBENDER 1983; ANNEFELD 1983). HESSE (1983) unterscheidet ultrastrukturell den Clusterzelltyp A und B. Clusterzellen vom Typ B besitzen gegenüber normalen Chondrozyten eine erschöpfte Syntheseaktivität für Proteoglykane. Cluster vom Zelltyp A produzieren anstelle des Typ II-Kollagens solches vom Typ I (GAY et al. 1976; HESSE 1983), welches eine andere makromolekulare Organisation als Typ II-Kollagen aufweist und nicht die gleichen physiologischen Funktionen erfüllen kann. Diese Knorpelzellregenerate sind somit funktionell frustran (FASSBENDER 1975; ANNEFELD 1983).

3. Knorpelabrieb. Bei jeder Gelenkbewegung wird Knorpelmaterial abgerieben und gelangt über die Synovialflüssigkeit an das Synovialgewebe. Als Reaktion auf die fortschreitende Knorpeldestruktion reagiert der gelenknahe Knochen mit Um- und Anbauvorgängen. Dem Fortfall der stoßdämpfenden Eigenschaften des gesunden hyalinen Knorpels setzt der Knochen eine Knochenneubildung und sklerotische Verstärkung der subchondralen Knochenlamelle entgegen. Außerhalb des Belastungsbereiches des Gelenks entstehen spongiöse Osteophyten oder Randexostosen mit Faserknorpeloberfläche. Sie werden als das Produkt einer qualitativen Anpassung von gewuchertem Synovialgewebe im Bereich der Kapselumschlagsfalte angesehen (FASSBENDER 1975; JEFFERY 1975; MOHR 1984).

Die dritte Phase der Arthrose ist nun auch röntgenologisch zu dokumentieren. Aufgrund des Knorpelabriebs und des damit einhergehenden Knorpelverlustes zeigt sich im röntgenologischen Bild eine Verschmälerung des Gelenkspaltes, die eine Beurteilung der Progredienz des arthrotischen Geschehens erlaubt. Weiterhin lassen sich eine subchondrale Osteosklerose sowie gelegentlich auftretende Randosteophyten nachweisen.

Ist die Knorpelsubstanz durch die Scherbewegungen vollständig abgetragen, so wird der freigelegte subchondrale Knochen glattgeschliffen. Es ent-

steht die eburnisierte "Knochenglatze" (FASSBENDER 1983). Bei weiterem Abschliff der Knochenglatze werden schließlich die Markräume eröffnet. Synovialflüssigkeit wird unter dem Druck der Gelenkbelastung in die Markhöhle gepreßt, die sie umgebenden Knochenbälkchen können dem Druck nicht standhalten und gehen zugrunde. Es bildet sich eine Höhle im Markraum aus, die mit dem Gelenkspalt kommuniziert. Knochensplitter und Knorpelabrieb füllen diesen Hohlraum schließlich aus, es können Fremdkörperreaktionen mit Riesenzellen, Granulozyten und Fibrinexsudaten ausgelöst werden. Die umgebende Spongiosa umschließt diesen Hohlraum mit einer dem Druck standhaltenden Knochenschale, es entsteht die "Pseudozyste" (FASSBENDER 1983), die auch im Röntgenbild nachweisbar sein kann.

4. Bindegewebige Remodellierung der Gelenkoberfläche. Nach der Eröffnung der Markhöhle können Blutgefäße, Fibroblasten und Bindegewebsfasern von dort an die Gelenkoberfläche gelangen. Es bildet sich zunächst ein Granulationsgewebe, woraus sich eine Narbe entwickelt, die die Knochenwunde verschließt. Das Narbengewebe wird mit zunehmendem Alter faserreicher und zellärmer, seine Oberfläche wird unter der mechanischen Belastung der Gelenkbewegung der Gelenkoberfläche angepaßt. Auf diese Weise wird die Gelenkfläche durch fibrös-narbige Remodellierung wieder weitgehend funktionsfähig.

Der bislang beschriebene Prozeß kann nach wie vor ohne klinische Symptomatik ablaufen, da der Knorpel keine Nozizeptoren besitzt. Jedoch können unphysiologische Belastungen des Kapsel- und Bandapparates, die durch die Strukturzerstörung des Gelenkknorpels hervorgerufen worden sind, Beschwerden verursachen.

Der während des Knorpel- und Knochenabriebs entstandene Detritus kann jedoch über die Synovialflüssigkeit zum Synovialgewebe gelangen und dort eine sekundäre Synovitis hervorrufen, die Schmerz verursacht. Die sekundäre Synovitis bei Arthrose unterscheidet sich nach FASSBENDER (1983) qualitativ nicht von der primären Synovitis bspw. bei rheumatoider Arthritis. Exsudation, Proliferation und Infiltration bestimmen

das pathomorphologische Bild. Granulozyten und Riesenzellen werden jedoch bei der sekundären Synovitis der Arthrose nach FASSBENDER (1983) ebensowenig beobachtet wie Gewebsnekrose und Bindegewebszellpalisade. Auch greift die Synovialis bei Arthrose niemals zerstörend auf den Gelenkknorpel über (FASSBENDER 1983), wie dies bei rheumatoider Arthritis der Fall ist. Im Gegensatz dazu haben PATAKI et al. (1983) bei arthrotischen Femurköpfen einen synovialen Pannus neben einer Synovitis beobachten können, welcher mit einer Knorpeldestruktion verbunden war. Nach MOHR (1984) bestehen synoviale Alterationen bei der Arthrose in einer feinzottigen Hyperplasie des Gelenkkapselgewebes, und es treten perivaskuläre Lymphozytenaggregate auf. Dieser lymphoplasmazellulären Synovitis stellt er eine Detritussynovitis gegenüber, bei der Knorpel- und Knochenfragmente, die in zottige Fibrinablagerungen inkorporiert sind, der Synovialis aufgelagert sind. Grundsätzlich verschlechtert aber die sekundäre Synovitis die Substratversorgung des noch erhaltenen Knorpels, so daß eine antiphlogistische Therapie angezeigt ist.

1.3.2. Aktivierte Arthrose. Die Aktivierung der Arthrose (OTTE 1970b) zu einem Stadium der schmerzhaften Manifestation leitet einen Circulus vitiosus ein, der zu einer weiteren Verschlechterung des arthrotischen Geschehens führen kann (Abb. 9). Der Begriff Aktivierung beschreibt die Induktion von Entzündungsphänomenen im Synovialgewebe durch Strukturschäden der Gelenkflächen (OTTE 1979). Ein solches Stadium kann fakultativ und unabhängig vom Schweregrad der Arthrose auftreten, immer ist jedoch eine Gelenkflächendestruktion die Voraussetzung. Die im Stadium der Aktivierung auftretenden Schmerzphänomene werden durch Schmerzrezeptoren in der Gelenkkapsel vermittelt, der Gelenkknorpel selber ist nicht innerviert. Extraartikuläre Faktoren sind für den maßgebenden Pathomechanismus nicht verantwortlich (OTTE 1979), im Gegensatz zur Arthritis ist die entzündliche Reaktion des Gelenks allein aus dem Gelenkkompartiment selbst vermittelt.

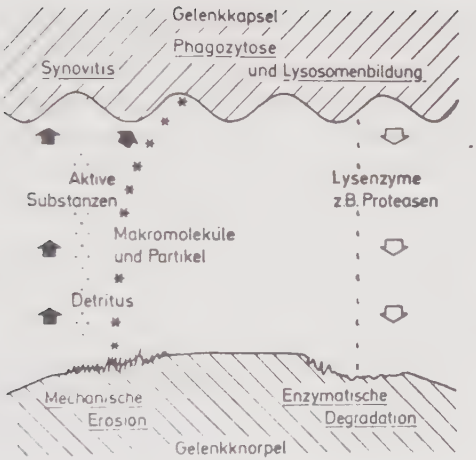


Abbildung 9: Schematische Darstellung der "chondrosynovialen" Wechselwirkung bei der aktivierten Arthrose (nach OTTE 1970b).

Die Mediatoren der Synovitis stammen aus dem Gelenkknorpel und Knochen der artikulierenden Flächen. Strukturbestandteile dieser Gewebe gehen als Detritus in die Gelenkflüssigkeit über, die als Transportmedium, Lösungsmittel und Reaktionsflüssigkeit für die Abriebbestandteile anzusehen ist (OTTE 1979). Bei der experimentellen Injektion von Knorpelsuspension in nichtarthrotische Kniegelenke von Kaninchen konnten folgende Phänomene beobachtet werden (HULTEN und GELLERSTEDT 1941): Nach wenigen Tagen waren die Gelenkhöhlen frei von Partikeln, die kleineren wurden phagozytiert, die größeren von Synovialzellen umwachsen. Das Material wurde im Synovialgewebe durch Zelltätigkeit abgebaut. Die Gelenkkapseln reagierten dabei mit deutlicher Hyperämie, jedoch wurde keine Exsudation beobachtet. Die Autoren beobachteten auch an operativ eröffneten Knie- und Hüftgelenken mit Knorpelschädigungen von zahlreichen Patienten eine Synovitis, welche die Detritusresorption durch

die Synovialis begleitete. HULTEN und GELLERSTEDT (1941) haben diese entzündliche Reaktion als Detritussynovitis bezeichnet.

Ein ursächlicher Zusammenhang zwischen dem Anfallen von Detritus in der Synovialflüssigkeit und einer ausgeprägten Reaktion des Gelenkkapselgewebes wurde auch von LLOYD-ROBERTS (1953) postuliert. CHRISMAN et al. (1965) haben durch Injektionen von autogenem Knorpelhomogenat eine synovitische Reaktion induzieren können. GEORGE und CHRISMAN (1968) schrieben den Proteoglykanen die Mediatorfunktion zu.

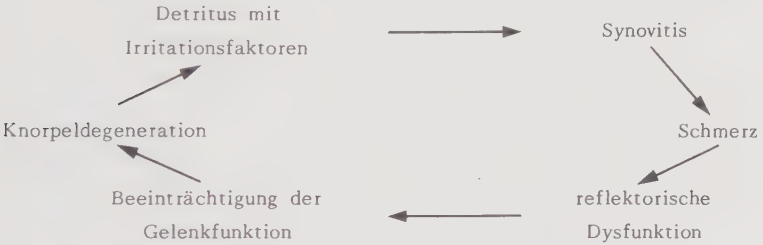
Je nach Art des abgeriebenen Gewebes - Gelenkknorpel, Knochen und schließlich austretendes Knochenmark - ändert sich die Zusammensetzung des anfallenden Detritus. Zellen und Zelltrümmer bestimmen die Konzentration freiwerdender Enzyme in der Synovialflüssigkeit, wobei die Substrate dem Detritus entstammen können und so an der Bildung von evtl. aktiven Spaltprodukten beteiligt sind (OTTE 1969). Blutbestandteile aus den Knochenmarkwunden sind ebenfalls in der Synovialflüssigkeit nachzuweisen. Im Gegensatz zu der Molekularsiebfunktion des nicht alterierten synovialen Kapillarsystems stellt die Knochenmarkwunde eine Schleuse für alle Proteinkörper des Blutplasmas dar (OTTE 1979).

Die über den anfallenden Detritus vermittelte qualitative Milieualteration der Synovialflüssigkeit bietet vielfältige Ansatzpunkte für eine Interpretation der Aktivierungsmechanismen, die von OTTE (1979) ausführlich diskutiert werden. In unserem Zusammenhang ist es wesentlich, die aktivierte Arthrose als einen endogenen Entzündungsmechanismus zu verstehen, dessen Induktion durch Komponenten gelenkinternen Ursprungs vermittelt wird. Das systemische Milieu verharrt im physiologischen Zustand (OTTE 1979), und die pathologische Situation wird ausschließlich im Gelenkinneren hervorgebracht.

Die mit der Entstehung einer entzündlichen Reaktion einhergehende Freisetzung bzw. Aktivierung von Schmerzmediatoren läßt die Arthrose klinisch manifest werden. Die Symptome sind Schmerz und reflektorische Dysfunktion (OTTE 1969, 1970b, 1971, 1972, 1979, 1981). Der akute

Schmerz löst reflektorische Abwehrbewegungen aus, während die chronische Stimulation der Nozizeptoren zu einem reflektorischen Hypertonus der an der Gelenkfunktion beteiligten Muskulatur führt.

Die reflektorische Dysfunktion beeinflußt die Gelenkfunktion insoweit, als die auf den Reflexhypertonus zurückzuführenden Verspannungen der zuständigen Muskulatur häufig das Gelenk in einer Fehlstellung halten und belasten. Die Erosion des Gelenkknorpels wird hierdurch weiter gefördert, der Circulus vitiosus der Arthrose ist geschlossen. Vereinfacht läßt sich dieser pathologische Kreisprozeß nach OTTE (1969, 1970b) wie folgt darstellen:



Im Untersuchungszusammenhang der vorliegenden Arbeit sind die im histologischen Präparat zu beobachtenden pathologischen Alterationen des Gelenkkapselgewebes von besonderem Interesse. Im folgenden Abschnitt werden deshalb die histologisch in humanem arthrotischen Kapselgewebe im Stadium der aktivierten Arthrose zu beobachtenden Gewebealterationen zusammengefaßt, die später mit unseren tierexperimentellen Befunden korreliert werden sollen.

1.3.3. Histopathologische Alterationen des Gelenkkapselgewebes. Auf der Basis von 74 histologischen Präparaten von humanem Synovialgewebe dokumentiert SOREN (1978) drei histopathologische Stadien der Synovitis bei Arthrose. Im **Initialstadium der Synovitis** wird eine leichte bis mittlere Hypertrophie der Synoviozyten beobachtet. Allmählich vermehren sich

die Synoviozyten der Intima synovialis. In der darunterliegenden Zone proliferiert eine kleine Zahl von Fibroblasten und reift zu Fibrozyten; ein Vorgang, der zu einer leichten Hyperzellularität in diesem Bereich führt. Die Blutgefäße erscheinen leicht bis mittelschwer hyperämisiert und werden durch geringe Infiltrate umgeben, die hauptsächlich aus Lymphozyten und einigen Plasmazyten und Histiozyten bestehen. Einige fokale Agglomerate von ähnlicher Zusammensetzung können in der Nachbarschaft angeordnet sein. Eine mittelschwere Ödematisierung trennt die Elemente des subsynoviozytischen Gewebes voneinander. Nur selten wird ein Ödem von größerem Ausmaß beobachtet; dann bilden entzündliche Zellen umfangreiche diffuse Infiltrate. Gelegentlich haben die Arteriolen und Venolen durch Fibromatose verdickte Wände.

In der **progredienten Phase der Synovitis** ist die Hypertrophie der Synoviozyten vom gleichen Ausmaß, aber die Hyperplasie nimmt häufig zu, 3-5 Synoviozytenreihen werden beobachtet. Die Proliferation der Fibroblasten setzt sich fort, und die Anzahl größerer und schmalerer Fibrozyten ist in superfizialen und tieferen Bereichen des subsynoviozytischen Gewebes vergrößert. Mit zunehmender Hyperzellularität durch Fibrozyten wird eine größere Menge an Kollagenfasern produziert. Gleichzeitig nimmt die Zahl der Kapillaren, Arteriolen und Venolen zu. Synoviale Riesenzellen werden gelegentlich in Intima und subsynoviozytischem Gewebe angetroffen, sie sind jedoch ein seltenes Ereignis. Auf der Intima synovialis wird gelegentlich Fibrin beobachtet. Kleine und mittelgroße Blutgefäße sind manchmal hyperämisch. Einige kleine Agglomerationen aus Lymphozyten, sehr wenigen Plasmazyten und Histiozyten sind in der Nachbarschaft der Blutgefäße verstreut. Einige Blutgefäße zeigen eine auffällige Wandverdickung durch Fibromatose und Fibrose und eine Verengung des Lumens durch Hervortreten der subendothelialen Schichten und Hypertrophie des Endotheliums. Gelegentlich verlieren die subendothelialen und peripheren Schichten der Blutgefäße ihre Struktur; die Gefäßwand ist zerrissen und das Lumen durch einen Verschluß von Fibrin und granulärem Material ausgefüllt.

In der **weit fortgeschrittenen Phase der Synovitis** verändert sich die Hypertrophie und Hyperplasie der Synoviozyten nicht weiter. Jedoch bestimmt auffällige Hyperzellularität mit Fibrozyten in der superfizialen und tieferen Schicht des subsynoviozytischen Gewebes das Bild. An einigen Stellen des subsynoviozytischen Gewebes sind breite Kollagenbündel zu beobachten, die die Zellen zu komprimieren scheinen. Die Synovialis bildet Villi oder Zotten aus, die nur in einigen Fällen kleine perivaskuläre Infiltrate und fokale Agglomerationen enthalten, welche vorherrschend aus Lymphozyten und einigen Plasmazyten und Histiozyten zusammengesetzt sind. Mit längerer Dauer der Entzündung und Regression der Infiltrate zeigen Villi von imponierender Größe progressive Fibrose. Die Blutgefäße im basalen subsynoviozytischen Gewebe der Zotten weisen keine regressiveren Veränderungen als in den vorhergehenden Phasen auf.

Infiltration durch entzündliche Zellen in größerem Ausmaß kann in de. fortgeschrittenen Phase dann beobachtet werden, wenn Knorpel- und Knochendetritus in das subsynoviozytische Gewebe aufgenommen wird. Diese Fragmente sind oft von Synoviozyten umgeben. Die lokale Irritation des Gewebes zeigt sich in der Zunahme von entzündlichen Zellen, ihre Zahl scheint von der Natur und der histochemischen Zusammensetzung des eingebetteten Gewebes abzuhängen. Die seltener beobachteten Knorpelsequester oder möglicherweise ihre Abbauprodukte scheinen einen starken Stimulus auszuüben (SOREN 1978); sie sind immer von entzündlichen Zellen umgeben.

In Übereinstimmung betonen HUTH et al. (1973) die Hyperplasie der Intima synovialis, das seltene Vorkommen von entzündlichen Infiltraten, meist aus Lymphozyten bestehend, und auffällige Fibrose als die typischen Veränderungen des Synovialgewebes bei der Arthrose. Der Stimulus bei der Arthrose scheint von milder Intensität, aber von langer Dauer zu sein, weil in kleiner Anzahl Fibroblasten im Stadium der Reifung zu Fibrozyten beobachtet werden, die sich ständig vermehren und sich über das ganze subsynoviozytische Gewebe verbreiten. Deutliche Hyperzellularität mit Fibrozyten, verbunden mit kleineren Infiltraten entzündlicher Zellen, ist eine charakteristische histopathologische Alteration einer Synovitis bei Arthrose von längerer Dauer.

1.3.4. Pathogenese und Ätiologie der Arthrose. Das histomorphologisch erste lichtmikroskopisch erfaßbare Zeichen einer beginnenden Arthrose ist eine Verminderung der histochemischen Anfärbbarkeit der Proteoglykane in der Superfizialschicht des hyalinen Knorpels, verbunden mit der Aufrauhung der Knorpeloberfläche, die Knorpelfibrillation. Diese Erscheinungen sind jedoch keineswegs als die initialen Läsionen anzusehen, die den Prozeß der Gelenkdestruktion in Gang setzen. Da die Knorpelfibrillation der mechanischen Gelenkknorpelzerstörung durch Scherkräfte bei der Gelenkbewegung Angriffsflächen bietet, muß eine Theorie der Pathogenese der Arthrose den initialen Faktor beschreiben können, der den Knorpel veranlaßt, seine angestammte Widerstandsfähigkeit gegen physiologische Gelenkbelastungen zu verlieren. Wegen der vielfältigen Wechselbeziehungen zwischen den verschiedenen Teilen der Diarthrosen könnte der Ort der initialen Läsion in Synovialgewebe, Synovia, Knorpel oder subchondralem Knochen angesiedelt sein. Die meisten Autoren teilen heute jedoch die Ansicht, daß der Ort der initialen Veränderung im Gelenkknorpel zu sehen ist.

Biomechanische und biochemische Veränderungen des Gelenkknorpelgewebes sind in der Lage, die Homöostase empfindlich zu stören. Beide Faktoren werden in der Literatur für die initiale Schädigung verantwortlich gemacht. Das biomechanische Konzept der Pathogenese degenerativer Gelenkerkrankungen postuliert als Initialläsion eine Auflockerung des Kollagenfasernetzwerkes durch Ermüdungsbrüche der kollagenen Fibrillen (WEIGHTMAN et al. 1973; SCHOFIELD und WEIGHTMAN 1978), die mit steigendem Lebensalter häufiger eintreten können (FREEMAN 1975; WEIGHTMAN 1976; WEIGHTMAN et al. 1978). Für eine Ruptur des Kollagenfasernetzwerkes spricht die hohe Wasseraufnahme von arthrotischem Knorpelgewebe im Vergleich zu normalem Knorpel (MAROUDAS 1976). Die durch Fasernetzlockerung ermöglichte pathologische Hydration des Knorpels verschlechtert seine mechanischen Eigenschaften, so daß der Destruktionsprozeß seinen Fortlauf nehmen kann. Der pathogene Faktor, welcher die Kollagenfaserlockerung bewirkt, ist jedoch bisher nur hypothetisch beschrieben (OTTE 1983).

Neben der Materialermüdung der Kollagenfasern (FREEMAN 1980) wird von BARRETT (1981) ein enzymatischer Angriff auf die cross links durch eine "Crosslinkase" diskutiert. Eine interessante Hypothese formuliert OTTE (1983): Aufbauend auf der Beobachtung einer metabolischen Hyperaktivität der Chondrozyten in der frühen Phase der Arthrose (EYRE et al. 1980; McDEVITT et al. 1981) postuliert er eine programmierte Reaktion der Chondrozyten auf den ätiologischen Faktor Gelenkinsuffizienz derart, daß eine dosierte und chronische Steigerung der Beanspruchung zur Synthesesteigerung von Proteoglykanen ohne die Möglichkeit einer schritthaltenden Ausweitung des Kollagenfasernetzwerkes führt. Die anfangs zweckmäßige Reaktivität der Chondrozyten setzt sich offenbar proportional der Beanspruchung fort, bis die Toleranzgrenze des Kollagenfasergerüstes erreicht ist. Das Fasernetzwerk wird durch den übermäßigen Quelldruck gesprengt, die Grenze zur Irreversibilität ist überschritten. Die Milieuveränderung für die Knorpelzellen durch die Hydration der derart geschädigten Matrix kann als pathogenetischer Faktor für die Auslösung biochemischer Prozesse gedeutet werden, welche die Knorpelmatrixkomponenten in der Folge enzymatisch abbauen.

Das biochemische Konzept der Pathogenese der Arthrose geht von der Vorstellung aus, daß Störungen der Degradation oder Synthese der Knorpelmatrixkomponenten initiale Läsionen darstellen. Ein "Umschalten" der Kollagensynthese auf einen anderen Kollagentyp könnte die mechanischen Eigenschaften des Knorpelgewebes beeinträchtigen (NIMNI und DESHMUKH 1973; GAY et al. 1976; GAUSS et al. 1978; GAY und RHODES 1981). Die Synthese eines anderen Kollagentyps konnte jedoch von anderen Autoren nicht bestätigt werden (LIPPIELLO et al. 1977; PEYRON et al. 1978). Eine gesteigerte Kollagenaseaktivität ist von EHRLICH et al. (1977) in arthrotischem Gelenkknorpel gefunden worden. Sie wird aber als spätes Phänomen im Verlauf des Arthroseprozesses angesehen (EHRLICH et al. 1978).

Biochemische Befunde von GREILING und KANEKO (1973) und MANKIN et al. (1981) bestätigen eine Reduktion des Proteoglykangehaltes der Knorpelmatrix bereits in frühen Stadien des Arthroseprozesses. Die Frage,

ob diese Proteoglykanreduktion auf einer Störung der Synthese oder aber auf einem gesteigerten Abbau beruht, ist noch nicht geklärt.

Eine gesteigerte Proteoglykansynthese in arthrotischem Knorpel beobachteten BOLLET und NANCE (1966), JACOBY und JAYSON (1976) sowie MITROVIC et al. (1981). Diese Ergebnisse konnten von anderen Untersuchern nicht bestätigt werden (MAROUDAS 1975; McKENZIE et al. 1977; BYERS et al. 1977). Es ist die Frage, ob letztlich eher eine reduzierte Synthese (MANKIN und LAING 1967) oder aber die Produktion von Proteoglykanen mit erhöhtem Chondroitinsulfatgehalt (McDEVITT und MUIR 1976), die dem Proteoglykanspektrum des unreifen Knorpels entsprechen, für eine veränderte mechanische Qualität des Gewebes verantwortlich gemacht werden können.

Wahrscheinlicher ist dagegen die Theorie, daß eine Störung des Proteoglykanabbaus eine frühe, möglicherweise auch initiale Knorpelschädigung darstellt. Während des gesamten Lebens werden Proteoglykane im Knorpelgewebe synthetisiert und abgebaut. Der Proteoglykanumsatz (MAROUDAS 1975) ist für die Erhaltung der biomechanischen Eigenschaften der Knorpelmatrix notwendig. Eine gesteigerte Aktivität degradativer Enzyme im Knorpel kann durch erhöhten Proteoglykanabbau zu einem Verlust der mechanischen Widerstandsfähigkeit der Matrix führen. Die Knorpelzellen selbst sind in der Lage, alle Enzyme für den Abbau der Proteoglykane zu synthetisieren (SAPOLSKY et al. 1980). Im arthrotischen Knorpel ist ein gesteigerter Proteoglykanabbau beobachtet worden (INEROT et al. 1978), was mit dem Nachweis erhöhter lysosomaler Enzymaktivität (EHRLICH et al. 1973) in Verbindung zu bringen ist. GHOSH et al. (1980) sehen im Fehlen von Proteinaseninhibitoren in den Chondrozyten die Ursache für die gesteigerte Enzymaktivität. Demnach würde die Degradation der Knorpelmatrix bei degenerativen Gelenkerkrankungen von innen heraus durch die lysosomalen Enzyme der Knorpelzellen verursacht (GREILING 1980).

In diesem Zusammenhang ist die Vermutung von DINGLE (1983) interessant, der in Organkulturen von Schweinesynovialis einen Faktor identifizierte, der Chondrozyten zur Matrixdegradation stimulierte. Dieser nichtenzymatische Messenger, den DINGLE als Katabolin bezeichnet, wird vom Synovialgewebe synthetisiert. Auf welche Weise Katabolin die Knorpelzellen stimuliert, ihre Matrix abzubauen, ist bis jetzt ungeklärt. Durch niedrige Steroidkonzentrationen kann die Produktion und Sekretion des Messengers inhibiert werden, jedoch nicht seine Wirkung auf die Effektorzelle, den Chondrozyten. Der Autor vermutet, daß Traumen, Immunreaktionen oder andere Mechanismen einer Gewebeschädigung in einer Überproduktion von katabolinähnlichen Messengern resultieren und so eine gesteigerte Knorpelmatrixdegradation durch die Knorpelzellen induzieren. In diesem Zusammenhang muß der Ort der Initialschädigung allerdings im Gelenkkapselgewebe gesehen werden.

Nach der Vorstellung von GLYNN (1977) werden proteolytische Enzyme, die normalerweise von phagozytischen A-Zellen der Intima synovialis freigesetzt werden, im gesunden Gelenk durch Inhibitoren "neutralisiert", die von Synoviozyten des B-Typs stammen. Die Arthrose wird als das Ergebnis der Imbalance zwischen der Freisetzung von Enzymen und der Bereitstellung von Inhibitoren angesehen.

Will man die vielfältigen Hypothesen in Einklang bringen (Abb. 10), so bietet sich eine Verbindung von biomechanischem und biochemischem Konzept an (MOHR 1984). Es spricht vieles dafür, in der Kollagenfasernetzschädigung das Schlüsselphänomen am Anfang des Arthroseprozesses zu sehen (OTTE 1983), welches gleichzeitig die Grenze der Reversibilität markiert. Die genannten biochemischen Faktoren sind ein Resultat aus den durch die gesteigerte Wasseraufnahme verschlechterten Materialeigenschaften des Knorpelgewebes und Milieuveränderungen der Chondrozyten und somit Folgeerscheinungen der initialen Schädigung.

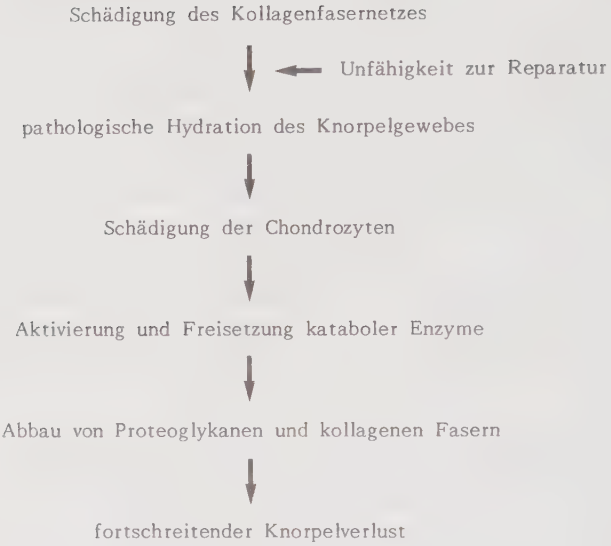


Abbildung 10: Hypothese zur Pathogenese degenerativer Gelenkerkrankungen (modifiziert nach MOHR 1978 und OTTE 1983).

Aus dieser Hypothese wird jedoch verständlich, daß jede exogene Noxe, welche an irgendeiner Stelle in das pathogenetische Geschehen eingreift, einen Destruktionsprozeß zur Folge haben muß. Dies ist eine wesentliche Überlegung für die Konzeption pharmakologischer Untersuchungen von Pharmaka für die Therapie degenerativer Gelenkerkrankungen. Da diese Substanzen in einem fortgeschrittenen Stadium der Erkrankung eingesetzt werden, dürfen sie keinesfalls eine potenzierende Wirkung auf die in Abbildung 10 genannten Faktoren entfalten. Es ist von Antiarthrotika vielmehr zu fordern, daß sie in der Lage sind, die biochemischen Degradationsprozesse zu verlangsamen oder gar aufzuhalten, um die Progredienz der Gelenkdestruktion zu verringern.

Auch die Frage nach der Ätiologie der Arthrose ist noch nicht zufriedenstellend geklärt. In der Literatur wird zwischen primärer und sekundärer Arthrose unterschieden, wobei für die letztgenannte Form eine erkenn- und definierbare Ursache, bspw. eine anatomische Anomalie, bekannt ist. Bei der primären (idiopathischen) Arthrose kann jedoch die auslösende Ursache nicht benannt werden, es werden Elementarläsionen angenommen, deren Natur noch nicht ausreichend erforscht ist. Die Faktoren, welche die primäre Arthrose verursachen, liegen offensichtlich auf trophisch-metabolischer Ebene in der Funktionseinheit von Knorpel, Synovialflüssigkeit und Synovialgewebe (WAGENHÄUSER 1984a).

MURRAY (1965) zeigt in 65% seines untersuchten Patientenguts anatomische Veränderungen als Ursache von Coxarthrose auf, und SOLOMON (1976) postuliert nach seinen Untersuchungen für 91% der Fälle eine nachgewiesene Ätiologie. Da die Ursache der degenerativen Gelenkerkrankungen in sehr vielen Fällen geklärt werden kann, wird die traditionelle Unterteilung in primäre und sekundäre Arthrosen von einigen Autoren nicht mehr anerkannt (SOLOMON 1976; FICAT und ARLET 1977). FICAT und ARLET (1977) haben die Arthrosen in mechanische und strukturell verursachte Erkrankungen aufgeteilt und ihre Ätiologie zusammengetragen (Tabelle 3). Für eine wirkungsvolle Therapie ist zu fordern, daß genau abgeklärt werden muß, welche Ätiologie der degenerativen Gelenkerkrankung zugrunde liegt.

Tabelle 3: Einteilung der Arthrosen nach ihrer Ätiologie (FICAT und ARLET 1977; nach MOHR 1978):

Mechanische Arthrosen	Strukturelle Arthrosen
Dysplasien	Traumen
Statische Störungen	infektiöse Entzündungen (z.B. Tbc)
Überbelastung	nichtinfektiöse Entzündungen (z.B. c. P.)
	chronische Gelenkblutungen
	ischämische Knochennekrosen
	Morbus Paget
	metabolische Störungen (z.B. Gicht; Pseudogicht)
	Sensibilitätsstörungen (neuropathische Arthrosen)
	endokrine Störungen (Akromegalie)
	hereditäre Polyarthrosen

1.3.5. Medikamentöse Therapie der Arthrose. Ein grundsätzliches Problem für eine rationale Arthrosebehandlung stellt sich für den Kliniker durch die u.U. lange latente Phase der Erkrankung. Objektiv-klinisch manifestierbare Arthrosen werden vom Patienten über einen beträchtlichen Zeitraum nicht wahrgenommen, sie verlaufen subjektiv-klinisch latent (WAGENHÄUSER 1984a). Erst in einem fortgeschrittenem Stadium der Gelenkerkrankung, wenn eine Begleitsynovitis mit Schmerzsymptomatik und reflektorischer Dysfunktion als Komplikation des arthrotischen Geschehens auch dem Patienten manifest geworden ist, können therapeutische Maßnahmen eingeleitet werden. Die Behandlung degenerativer Gelenkerkrankungen kann jedoch nur dann erfolgversprechend sein, wenn rechtzeitig genug mit der Therapie begonnen wird und muß unter prophylaktischen und präventiven Gesichtspunkten erfolgen.

Für eine medikamentöse Therapie der Arthrose bestehen verschiedene Ansatzpunkte, in der Literatur werden die Kausaltherapie, symptomatische Therapie und Basistherapie unterschieden (MATHIES 1980). Eine ursächlich angreifende (Kausal)therapie ist jedoch nur in den Fällen möglich, bei denen ätiologische Faktoren erkannt und präzise beschrieben werden können. Nur dann ist eine operative oder konservativ orthopädische Behandlung in der Lage, präarthrotische Deformitäten und Vorschädigungen zu verhindern oder zu korrigieren.

Der bivalente Charakter der klinisch manifesten Arthrose, bei der entzündliche und degenerative Prozesse sich wechselseitig beeinflussen, bedarf aus pharmakologischer Sicht einer differenzierten Pharmakotherapie (KALBHEN 1981). Für die Behandlung der "aktivierten" Phasen von degenerativen Gelenkerkrankungen werden in der Praxis häufig "Symptomatika" aus der Gruppe der nichtsteroidalen Antirheumatika und die Glukokortikoide angewandt. Zahlreiche In-vivo- und In-vitro-Untersuchungen weisen jedoch auf einen inhibitorischen Einfluß der Antirheumatika auf den Proteoglykanstoffwechsel hin (HUSMANN 1979; Literaturübersicht bei TRNAVSKY 1974). Verschiedene klinische Studien haben gezeigt, daß intraartikuläre Injektionen von Kortikosteroiden zu schweren Arthropathien führen können (TAYLOR et al. 1952; CHANDLER und WRIGHT 1958;

CHANDLER et al. 1959; SWEETNAM et al. 1960; STEINBERG et al. 1962). In vielfältigen tierexperimentellen Studien konnten KALBHEN und Mitarbeiter (1978) zeigen, daß sich nach intraartikulärer Applikation verschiedener Antirheumatika in das Kniegelenk von Versuchstieren progrediente Destruktionsprozesse am artikulären Knorpelgewebe auslösen lassen, die den arthrotischen Alterationen bei der Humanarthrose ähnlich sind. Ob sich die Ergebnisse dieser tierexperimentellen Untersuchungen ohne Einschränkungen auf den Menschen übertragen lassen, wird erst durch weitere experimentelle und klinische Untersuchungen zu klären sein.

Im aktivierten Stadium der Arthrose mit sekundärer Synovitis wirken die Antirheumatika mehr als nur symptomatisch, da sie den Entzündungsprozeß einzudämmen vermögen und ihn damit in ein inaktives Stadium zurückführen können (MATHIES 1980). Eine reine Schmerzbehandlung degenerativer Gelenkkrankheiten sollte mit Antirheumatika nicht durchgeführt werden, da die Beschwerdefreiheit nach der Therapie zu einer stärkeren Belastung des Gelenkes führt und damit eine Verschlechterung des Verhältnisses zwischen Belastung und Belastbarkeit des Knorpels eintritt.

Um mögliche Schädigungen des Gelenkknorpels durch steroidale oder nichtsteroidale Antiphlogistika weitgehend zu vermeiden oder zu reduzieren, ist die gleichzeitige Therapie mit chondroprotektiven Substanzen sinnvoll (KALBHEN 1982a). Diese "Chondroprotektiva" greifen als Basistherapeutika (MATHIES 1980) in den pathogenetischen Mechanismus der Gelenkdegeneration ein, d.h. also zwischen der meist unbekannten Ursache der Erkrankung und ihrer Manifestation am Gelenk.

Da nach Meinung von KALBHEN (1982a) eine Ausschaltung kausaler Faktoren für die Entstehung der Gelenkdegenerationen nur in geringem Maße möglich ist, sollten sogenannte "Antiarthrotika" in der Lage sein, die Progredienz der degenerativen Prozesse aufzuhalten oder zu verlangsamen. KALBHEN (1983a) postuliert folgende mögliche Wirkungsmechanismen und Angriffspunkte dieser "Chondroprotektiva":

1. Hemmung kataboler Enzyme (Esterasen, Glykosaminoglykan-Hydrolasen, Proteasen),
2. Stimulation der Chondrozyten zur Neosynthese von Knorpelmatrix (Proteoglykane und Kollagen),
3. Stimulation der Hyaluronatsynthese in den Synoviozyten,
4. Verbesserung der Mikrozirkulation in der Synovialis und im periartikulären Gewebe,
5. Nutritive Effekte.

Pharmakologische Studien müssen jedoch die Frage zu klären versuchen, in welchen Stadien der Gelenkdegeneration eine Therapie mit Antiarthrotika noch erfolgversprechend ist. Neben dem grundsätzlichen Problem der Übertragbarkeit tierexperimenteller Untersuchungsergebnisse auf die Verhältnisse beim Menschen kompliziert die nach wie vor nicht gesicherte Pathogenese der Arthrose die Entwicklung von Antiarthrotika. In klinischen Studien konnte gezeigt werden, daß der Erfolg einer Basistherapie erst nach einer langen, sich u.U. über Jahre erstreckenden Anwendung eintritt (REJHOLEC 1983).

1.4. Problemstellung

Zur medikamentösen Behandlung degenerativer Gelenkerkrankungen steht eine Vielzahl von Pharmaka zur Verfügung, die aufgrund ihrer jeweiligen Wirkungsspektren für die symptomatische Therapie schmerzhaft entzündlicher Phasen oder aber für eine Basistherapie herangezogen werden können. Klinisch manifest werden die Arthrosen erst in einem fortgeschrittenen Stadium der Gelenkdegeneration, wenn die Erkrankung durch eine Begleitsynovitis schmerzhaft geworden ist. Im Vordergrund der Therapie stehen deshalb in erster Linie antiinflammatorisch und analgetisch wirksame Substanzen, welche dem Patienten rasche Besserung der Symptome versprechen.

Die Pathophysiologie der Arthrosis deformans ist noch nicht hinreichend geklärt. Als gesichert darf jedoch angenommen werden, daß eine Störung

der Homöostase der anabolen und katabolen Stoffwechselleistungen des artikulären Knorpelgewebes eine wesentliche Rolle in der Entwicklung einer Arthrose spielt. Eine antiarthrotische Therapie sollte deshalb in der Lage sein, die Homöostase des arthrotischen Gelenkknorpels wiederherzustellen oder zumindest das Ungleichgewicht nicht weiter auf die katabole Seite hin abgleiten zu lassen.

Zahlreiche In-vitro-Untersuchungen haben demonstriert, daß Antirheumatika vom Typ der steroidalen und nichtsteroidalen Antiphlogistika sowohl anabole als auch katabole Stoffwechselleistungen des Knorpelgewebes beeinflussen können. Es ist deshalb notwendig, in vivo die pharmakologischen Wirkungsqualitäten und -mechanismen der Substanzen zu untersuchen um festzustellen, welche Stoffwechseleffekte überwiegen. Die Arthrosis deformans entwickelt sich beim Menschen über einen langen Zeitraum, bis hin zur ersten klinischen Manifestation können u.U. Jahre vergehen, in denen sich die Gelenkdegenerationen klinisch stumm verhalten.

An unserem Institut entwickelte KALBHEN (1982a) ein Arthrosemodell am Versuchstier Huhn und Ratte, in welchem durch eine biochemische Noxe definierte Destruktionsprozesse am Gelenkknorpel erzeugt werden, die sich hinsichtlich ihrer Progredienz und Intensität mit der Erkrankung beim Menschen vergleichen lassen. Mit diesem tierexperimentellen Arthrosemodell lassen sich Substanzen hinsichtlich ihrer Wirkungen auf den Krankheitsverlauf studieren und Antirheumatika aufgrund ihrer eher schädigenden oder eher protektiven Effekte auf das artikuläre Knorpelgewebe klassifizieren. Durch radiologische Dokumentation des Verlaufs der Modellarthrosen ist eine quantifizierbare Aussage über den Einfluß von Pharmaka auf die Progredienz möglich, makroskopische Untersuchungen des eröffneten Gelenkes erlauben eine Charakterisierung der Lokalisation und des Schweregrades der Gelenkalterationen. Histomorphologische Studien sind zusätzlich erforderlich, um die Stadien der Modellarthrose mikromorphologisch zu charakterisieren und unter Pharmakoneinwirkung erkennbare katabole, synthetische oder proliferierende Prozesse in der Feinstruktur des Gelenkgewebes zu dokumentieren.

Die Homöostase des artikulären Knorpelgewebes hängt wesentlich von der nutritiven Versorgung der Knorpelzellen ab, die beim Erwachsenen ausschließlich über das Synovialgewebe und die Synovialflüssigkeit erfolgt. Wenn die synovialen Anteile der Gelenkkapsel als alleinige Ernährungsbasis für den Gelenkknorpel anzusehen sind, dann muß sich jede Änderung der Morphologie und damit auch der Funktion der Synovialis auf die Ernährungssituation des Gelenkknorpelgewebes auswirken (DETTMER und BARZ 1977).

Ziel der vorliegenden Untersuchung war es, mit Hilfe von histochemischen und histomorphologischen Methoden darzustellen, welche Gewebealterationen im Verlauf der Modellarthrose am Synovialgewebe auftreten und wie diese Veränderungen mit den Gelenkknorpeldegenerationen zu korrelieren sind. Zu diesem Zweck haben wir biochemisch eine Modellarthrose im Kniegelenk von Ratten induziert, weil die Größe des Gelenkes eine histologische Präparation und Auswertung des gesamten Kniegelenkes, also von Gelenkknorpel und Synovialgewebe, in einem Schnitt gestattet. Das Untersuchungsinteresse galt folgenden Fragestellungen:

- Welche Gewebealterationen an Knorpel und Synovialis sind zu beobachten, und wie verändern sie sich während des zeitlichen Verlaufs der Modellarthrose?
- Welchen Einfluß entfalten bestimmte Antirheumatika auf das Gelenkkapsel- und Gelenkknorpelgewebe, und in welchem Sinne wirken sie auf die anabolen oder katabolen Stoffwechselleistungen des Gewebes?
- Welche Rolle spielen die beobachteten Gewebealterationen in einem hypothetischen pathogenetischen Konzept der biochemisch induzierten Modellarthrose?

In einem weiteren Schritt galt es abzuklären, welche Gewebealterationen bei der Modellarthrose am Versuchstier Huhn an der Synovialis zu beobachten sind. Diese Befunde sollten, gegründet auf das Pathogenesekonzept der Modellarthrose bei der Ratte, mit den im Rahmen anderer an unserem Institut durchgeführter Untersuchungen am Gelenkknorpel des Huhns beobachteten Knorpeldegenerationen in Beziehung gebracht werden.

Im Rahmen unserer Untersuchungen haben wir neben steroidalen und nichtsteroidalen Antirheumatika auch solche Substanzen untersucht, von denen antidegenerative Einflüsse erwartet werden können. Es ist zur Erarbeitung eines Therapiekonzeptes für die Behandlung degenerativer Gelenkerkrankungen wesentlich, Angriffspunkte und Wirkungsprinzipien von Antirheumatika und Antiarthrotika strukturmorphologisch und molekularpharmakologisch möglichst weitgehend abzuklären. Hierzu möchte die vorliegende Untersuchung einen Beitrag leisten.

2. MATERIAL UND METHODEN

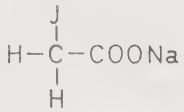
2.1. Versuchstiere

Hühner der Rasse "Weiße Babcock" (amerikanische Hybride) im Alter von 20 bis 24 Monaten. Bezogen wurden die Tiere von der Hühnerfarm "Geflügelzucht Theisen" in Erftstadt-Dirmerzheim. Die Tiere der Versuchsserien I-IV und VI wurden zu dritt oder zu viert in 40x50 cm großen Käfigen gehalten und mit Hühnervollkraftkorn LAP-50 der Firma Höveler (Langenfeld) und Wasser ad libitum gefüttert. Die Versuchsserien V und VII wurden bei Bodenhaltung der Tiere in Freigehegen von 7 m² Fläche durchgeführt. Das Durchschnittsgewicht der Tiere zu Versuchsbeginn betrug 1,9 kg, die Eingewöhnungszeit 10 Tage.

Weiße, weibliche Ratten der Rasse "Wistar" im Alter von 2-3 Monaten (Versuchsserie I). Weiße, männliche Ratten der Rasse "Sprague-Dawley" im Alter von 2-3 Monaten (Versuchsserie II und III). Die Tiere wurden von der Firma Jautz in Kisslegg/Allgäu bezogen und mit Altromin-Haltungsdiät für Ratten und Mäuse der Firma Altrogge Spezialfutterwerke GmbH & Co KG (Lage) und Wasser ad libitum gefüttert. Das Durchschnittsgewicht der Tiere zu Versuchsbeginn betrug 250 g, die Eingewöhnungszeit eine Woche.

2.2. Wirkstoffe

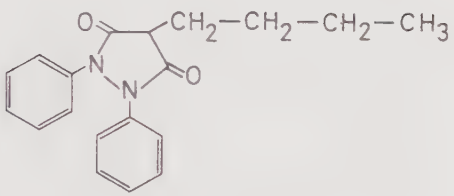
Natriummonojodacetat
Firma Serva, Heidelberg



Natriumsalz der Monojodessigsäure

Phenylbutazon (Butazolidin^{R})

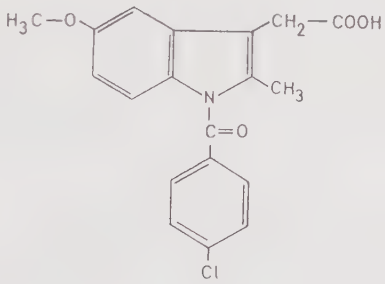
Firma Ciba-Geigy, Basel



4-Butyl-1,2-diphenyl-pyrazolidin-3,5-dion

Indometacin (Amuno^{R})

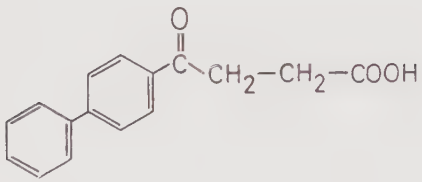
Firma MSD Sharp und Dohme, München



1-(4-Chlorbenzoyl)-5-methoxy-2-methyl-3-indolylessigsäure

Fenbufen (Lederfen^{R})

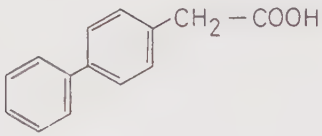
Firma Cyanamid-Lederle, Wolfratshausen



γ-Oxo(1,1'-biphenyl)-4-buttersäure

Biphenylessigsäure

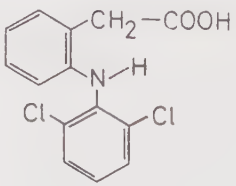
Firma Cyanamid-Lederle, Wolfratshausen



(1,1'-Biphenyl)-4-essigsäure

Diclofenac (Voltaren^{R})

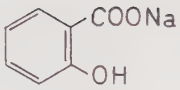
Natriumsalz des Diclofenac, Firma Ciba-Geigy, Basel



[2-(2,6-Dichloranilino)phenyl]essigsäure

Natriumsalicylat

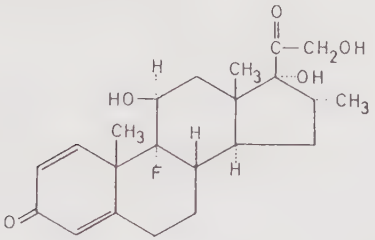
Firma Merck, Darmstadt



Natriumsalz der 2-Hydroxybenzoesäure

Dexamethason (Fortecortin^{R})

Dinatriumsalz des Dexamethason-21-o-phosphat, Firma Merck, Darmstadt



9-Fluor-16α-methyl-11ß,17,21-trihydroxy-1,4-pregnadien-3,20-dion

Glykosaminoglykanpolysulfat (GAGPS, Arteparon^{R})

Firma Luitpold, München

DAK 16

Glykosaminoglykan-Peptid-Komplex (GAG-Peptid-Komplex) aus dem Knorpel-Knochenmark-Extrakt Arumalon^{R}, Firma Robapharm, Basel

2.3. Lösungsmittel

Aqua destillata
NaCl-Lösung, 0,9 %
Propan-1,3-diol, Firma Merck, Darmstadt

2.4. Narkoseäther

Äther zur Narkose, Firma Hoechst, Frankfurt/Main

2.5. Injektionsmaterial

Spritzen: Tuberkulinspritzen, 0,5 ml / 100 T, Firma HSW, Henke, Sass und Wolf GmbH, Tuttlingen

Kanülen: Luer Lok 18/8 Meister Gleitschliff mittellang, Firma Hona, Frankfurt/Main, Versuchstier Huhn.

Luer Lok 18/8 Meister Gleitschliff 26 G X 1/2 Pe, Firma Hona, Frankfurt/Main, Versuchstier Ratte.

2.6. Versuchsreihen

2.6.1. Rattenversuche. In den drei aufgeführten voneinander unabhängigen Versuchsserien wurde den Tieren jeweils 0,05 ml der gelösten Wirkstoffmenge intraartikulär in das linke Kniegelenk appliziert. Das rechte Kniegelenk diente als Kontrolle. Zur Ruhigstellung der Tiere wurde eine Inhalationsnarkose mit Äther angewandt.

Monojodacetat wurde zur Injektion in 0,9 %iger Kochsalzlösung, Phenylbutazon und Indometacin wurden in Propandiol gelöst.

Versuchsserie I (Femures, 5 Gruppen mit je 6 Tieren):

Gruppe	Substanz	Wirkstoff-menge (in mg)	Gesamtzahl der Injekt.	Versuchsdauer (in Wochen)
1	Monojodacetat	0,1	7	14
2	Monojodacetat	0,25	7	14
3	Monojodacetat	0,5	7	14
4	Monojodacetat	1,0	6	14
5	Monojodacetat	3,0	5	10

Die Injektionen erfolgten in den ersten drei Wochen wöchentlich, nach dreiwöchiger Pause dann alle zwei Wochen.

Versuchsserie II (Femures, 3 Gruppen mit je 10 Tieren):

Gruppe	Substanz	Wirkstoff-menge (in mg)	Gesamtzahl der Injekt.	Versuchsdauer (in Wochen)
1	Monojodacetat	1,0	5	14
2	Phenylbutazon	1,0	4	19
3	Indometacin	0,5	4	19

Die Injektionen erfolgten in der ersten und fünften Woche, dann nach Injektionspause von einer (Gruppe 2 und 3) bzw. zwei Wochen (Gruppe 1) in wöchentlichen Abständen.

Versuchsserie III (Kniegelenke, 7 Gruppen mit je 6 Tieren):

Gruppe	Substanz	Wirkstoff-menge (in mg)	Gesamtzahl der Injekt.	Versuchsdauer
1	Monojodacetat	1,0	1	17 Wochen
2	Indometacin	1,0	1	17 Wochen
3	Monojodacetat	1,0	2	9 Tage
4	Monojodacetat	1,0	2	16 Tage
5	Monojodacetat	1,0	2	23 Tage
6	Monojodacetat	1,0	2	30 Tage
7	Monojodacetat	1,0	2	37 Tage

Die erste Injektion erfolgte am ersten Versuchstag, die zweite am achten Versuchstag.

2.6.2. **Hühnerversuche.** In den vier aufgeführten voneinander unabhängigen Versuchsserien wurde den Tieren jeweils 0,1 ml der gelösten Wirkstoffmenge intraartikulär appliziert. Wenn nicht ausdrücklich angegeben, erfolgten die Injektionen in das linke Kniegelenk, das rechte Kniegelenk diente als Kontrolle.

Diclofenac, Natriumsalicylat, Dexamethason, DAK 16 und GAGPS wurden in 0,9 %iger Kochsalzlösung, Indometacin, Biphenylessigsäure, Fenbufen und Natriummonojodacetat in Propandiol gelöst.

Versuchsserie IV (Gelenkkapselgewebe, 3 Gruppen mit je 12 Tieren):

Gruppe	linkes Kniegelenk Substanz	Wirkstoff-menge (in mg)	rechtes Kniegelenk Substanz	Wirkstoff-menge (in mg)	Gesamtzahl der Injekt.	Versuchsdauer (in Wochen)
1	Fenbufen	0,5	Fenbufen	2,0	12	12
2	Monojodacetat + Fenbufen	0,4 0,1	Monojodacetat	0,4	12	12
3	Monojodacetat + Biphenylessigsäure	0,4 0,01	Monojodacetat	0,4	12	12

Die Injektionen erfolgten einmal wöchentlich.

Versuchsserie V (Gelenkkapselgewebe, 3 Gruppen mit je 4 Tieren):

Gruppe	Substanz	Wirkstoff-menge (in mg)	Gesamtzahl der Injekt.	Versuchsdauer
1	Diclofenac	2,0	16	16 Wochen
2	Diclofenac	1,0	2	5 Tage
3	Indometacin	1,0	2	5 Tage

Die Injektionen der Gruppe 1 erfolgten einmal wöchentlich, die der Gruppen 2 und 3 am ersten und vierten Versuchstag.

Versuchsserie VI (Gelenkkapselgewebe, 1 Gruppe mit 3 Tieren):

Gruppe	Substanz	Wirkstoff-menge (in mg)	Gesamtzahl der Injekt.	Versuchsdauer
1	Natriumsalicylat	20,0	2	4 Tage

Die Injektionen erfolgten am ersten und zweiten Versuchstag.

Versuchsserie VII (Gelenkkapselgewebe, 4 Gruppen mit je 6 Tieren):

	linkes Kniegelenk		rechtes Kniegelenk			
Gruppe	Substanz	Wirkstoff-menge (in mg)	Substanz	Wirkstoff-menge (in mg)	Gesamt-zahl der Injekt.	Versuchs-dauer (in Wochen)
1	Dexamethason	1,0	Dexamethason + GAGPS	1,0 0,1	6	6
2	Dexamethason	1,0	Dexamethason + GAGPS	1,0 0,1	12	12
3	Dexamethason	1,0	Dexamethason + DAK 16	1,0 0,1	6	6
4	Dexamethason	1,0	Dexamethason + DAK 16	1,0 0,1	12	12

Die Injektionen erfolgten einmal wöchentlich.

2.7. Präparation

2.7.1. Rattenversuche. Die Dokumentation der radiologisch sichtbaren Gelenkalterationen am lebenden Versuchstier und die makroskopische Auswertung der präparierten Kniegelenke zu den Versuchsserien I und II ist von BEHRENS (1982) vorgelegt worden.

Die Versuchstiere wurden durch eine Überdosis Narkoseäther und Unterbrechung des Zentralnervensystems am Atlantoepistrophealgelenk getötet. Bei den Tieren der Versuchsserie I und II wurden die artikulierenden Knorpelflächen der Kniegelenke der Hintergliedmaßen freipräpariert und alle Bänder und Sehnen entfernt. Die femuralen Gelenkteile fixierten wir in 4 %iger Formaldehydlösung.

Bei den Tieren der Versuchsserie III isolierten wir die Kniegelenke einschließlich des sie umgebenden Gelenkkapselgewebes und Teilen von Femur, Tibia und Fibula durch Abtrennung jeweils ca. 2 cm ober- bzw. unterhalb des Gelenkes. Die Kniegelenke wurden in 4 %iger Formaldehydlösung fixiert. Vor der Behandlung mit Entkalkungsflüssigkeit eröffneten wir den Gelenkraum durch einen Einschnitt auf der dorsalen Seite des Kniegelenkes.

2.7.2. Hühnerversuche. Die Versuchstiere wurden durch Dekapitation getötet. Das Kniegelenk wurde durch einen transversalen Schnitt durch den Quadriceps-Muskel eröffnet und die Patella mit dem infrapatellaren Fettkörper nach distal zurückgeklappt (Abb. 11, Präparationstechnik nach CAULFIELD et al. 1982). Das so gewonnene Gewebestück wurde dann von der Tibia getrennt und in 4 %iger Formaldehydlösung fixiert.

Abbildung 11: Makroskopisches Bild eines präparierten Kniegelenkes vom Huhn. Eröffnung des Gelenkes durch Abtrennung der Patella (P) von ihrer proximalen Befestigung am Quadricepsmuskel, Patella und infrapatellarer Fettkörper (FK) sind nach distal zurückgeklappt. Oben im Bild sind die femuralen Kondylen (F) zu erkennen.
Abbildungsmaßstab 3:1

2.8. Histologische Untersuchungen

2.8.1. Geräte

Schraubdeckelgläser, 100 ml
Färbeküvetten, 250 ml
Küvetteneinsätze für jeweils 10 Objektträger
Objektträger mit Mattschliff, 76 mm x 25 mm
Deckgläschen, 55 mm x 22 mm
Winkelrahmen, 24 mm x 20 mm x 23 mm, 32 mm x 28 mm x 25 mm und 32 mm x 28 mm x 50 mm
Heiztisch, Firma Nagel KG, Kiel
Trockenschrank, Firma Memmert, Schwabach
Paraffinschrank, Firma Köttermann GmbH, Hönigsen über Lehrte
Mikrotom, Firma Leitz, Wetzlar
d-Messer, Firma Jung, Heidelberg
c-Messer, Firma Jung, Heidelberg
Photomikroskop: Mikroskop Standard 14 mit Aufsetzkamera MC 63 A, Firma Zeiss, Oberkochen
Makrophotographiereinrichtung: Asahi Pentax K 1000 mit Balgengerät Asahi Pentax,
2 Kunstlichtlampen Philips Argaphoto BM*, je 500 W
Filmmaterial: Agfachrome 50 L Professional 135-36, Firma Agfa-Gevaert, Leverkusen

2.8.2. Reagenzien

Formaldehydlösung mind. 37 %, säurefrei, Firma Merck, Darmstadt
Trichloressigsäure, Firma Merck, Darmstadt
Propanol-(2), Firma Merck, Darmstadt
Benzoesäuremethylester, Firma Merck, Darmstadt
Benzol, Firma Merck, Darmstadt
Xylol, Firma Merck, Darmstadt
Paraplast Plus, Firma Sherwood Medical, Kildare, Irland

Eiweiß-Glycerin, Firma Chroma-Gesellschaft Schmid GmbH & Co, Stuttgart-Untertürkheim
Toluidinblau O, Firma Merck, Darmstadt
Fast Green FCF, Firma Serva, Heidelberg
Safranin O, Firma Eastman Kodak Co, Rochester, NY, USA
Hämatoxylin, Firma Merck, Darmstadt
Orange G, Firma Merck, Darmstadt
Säurefuchsin (Rubin S), Firma Merck, Darmstadt
Xylidin-Ponceau, Firma Chroma-Gesellschaft Schmid GmbH & Co, Stuttgart-Untertürkheim
Eosin gelblich, Firma Merck, Darmstadt
Mayers Hämalaunlösung, Firma Merck, Darmstadt
Ammoniumeisen(III)-sulfat, Firma Merck, Darmstadt
Molybdatophosphorsäure, Firma Merck, Darmstadt
Pikrinsäure, Firma Merck, Darmstadt
Alcianblau 8 GS, Firma Fluka, Neu-Ulm
Kernechtrot, Firma Merck, Darmstadt
Aluminiumsulfat, Firma Merck, Darmstadt
Essigsäure min. 96 %, Firma Merck, Darmstadt
Schwefelsäure 95-97 %, Firma Merck, Darmstadt
Corbit-Balsam, Firma Hecht, Kiel-Hassee
Immersionsöl, Firma Merck, Darmstadt

2.8.3. Aufarbeitung

Für unsere histologischen Untersuchungen wurden die bei der Präparation gewonnenen Gewebeteile zunächst in 4 %iger Formaldehydlösung fixiert. Die Fixierung soll die Herauslösung von Zellbestandteilen während der Färbungen und histochemischen Reaktionen verhindern und ihre topographische Anordnung im Gewebe möglichst erhalten.

Die Formaldehydfixierung wird hauptsächlich auf die Bildung von "cross links" zwischen den Endgruppen von Gewebsproteinen zurückgeführt. Dabei sind vor allem Amino-, Imino- und Amido-, Peptid-, Guanidyl-, Hydroxyl-, Carboxyl-, Sulfhydrylgruppen und aromatischer Wasserstoff an der

Fixierung von Proteinen durch Formaldehyd beteiligt (PEARSE 1980). Dieser Vorgang führt zu einer relativ stabilen Anordnung der vorher frei löslichen Moleküle, die Diffusion wird weitgehend eingeschränkt, so daß das Gewebe nun chemisch und auch mechanisch stabilisiert ist.

Unser Untersuchungsmaterial besteht z.T. aus Knochengewebe, welches zur weiteren Aufarbeitung entkalkt werden muß, um es schnittfähig zu machen. Die in die Grundsubstanz eingelagerten Kalksalze (Calciumcarbonat, -phosphat u.a.) werden durch Säuren in eine wasserlösliche Form überführt und aus dem Gewebe ausgewaschen.

$$CaCO_3 + 2\ CCl_3COOH \rightarrow Ca(CCl_3COO)_2 + H_2O + CO_2$$

Wir haben bei der Aufarbeitung unseres Untersuchungsmaterials neben der der Fixierung zeitlich folgenden Entkalkung mit Trichloressigsäure auch die simultane Fixierung und Entkalkung angewandt. Durch Vorversuche sind die jeweils optimalen Bedingungen festgestellt worden.

Sowohl die Fixierungslösung als auch die Entkalkungsflüssigkeit wurden täglich erneuert, da sich die Lösungen schnell verbrauchen. Um zu erreichen, daß die Fixierungs- bzw. Entkalkungsflüssigkeiten die Gewebeproben von allen Seiten benetzen können, wurde das Untersuchungsmaterial an einem Faden in die Lösung gehängt. Gleichzeitig war dadurch gewährleistet, daß die im Entkalkungsvorgang gelösten Kalksalze gut zu Boden sinken können (KNOCHE 1979).

Der Fixierung und Entkalkung folgt ein Entwässerungsvorgang in steigenden Alkoholkonzentrationen. Als Intermedium verwendeten wir Benzol, welches den mit dem Einbettungsmittel nicht mischbaren Alkohol aus dem Gewebe entfernt. Das Zwischenschalten von Methylbenzoat zwischen Entwässern und Intermedium ergibt besonders gute Resultate (BURCK 1982).

Anschließend wurde das Material bei 60°C in eine gesättigte Lösung aus Intermedium und Paraplast Plus, später in reines Paraplast Plus übertragen. Mit Hilfe von Ausgießrähmchen betteten wir dann unsere Gewebeproben in Paraplastblöcke entsprechender Größe ein.

Über Einzelheiten zur Aufarbeitung des Untersuchungsmaterials informiert Tabelle 4.

Tabelle 4: Aufarbeitung des Untersuchungsmaterials

Medium	Einwirkungszeit
Fixieren und Entkalken:	
Gelenkkapselgewebe des Huhns:	
Kniegelenk der Ratte:	
Formaldehydlösung 4 %	3 Wochen
Trichloressigsäurelsg. 5 % + Formaldehydlsg. 4 % (9:1)	3 Wochen
Femures der Ratte:	
Trichloressigsäurelsg. 5 % + Formaldehydlsg. 4 % (1:1)	2 Wochen
Trichloressigsäurelsg. 5 % + Formaldehydlsg. 4 % (9:1)	1 Woche
Entwässern:	
Propanol-2 90 %	3x 12 Stunden
Propanol-2 96 %	3x 12 Stunden
Propanol-2 100 %	3x 12 Stunden
Entfernung des Alkohols:	
Benzoesäuremethylester	4x 24 Stunden
Intermedium:	
Benzol	2x 30 Minuten
Durchtränkung mit Benzol-Paraffin (60°C):	
Benzol-Paraplast Plus (gesättigte Lösung)	1 Stunde
Paraffin (60°C):	
Paraplast Plus	4x 24 Stunden
Paraplast Plus	1 Woche

Von dem in Paraplastblöcken eingebetteten Untersuchungsmaterial stellten wir mit dem Mikrotom pro Block ca. 100 Serienschnitte in der Dicke von 8 bis 10 µm her. Die Schnitte wurden anschließend direkt auf mit 40 %iger wäßriger Eiweiß-Glycerin-Lösung benetzte Objektträger übertragen und auf einem Heiztisch bei 40°C gestreckt und montiert. Zur Nachtrocknung gaben wir die Schnitte für 48 Stunden in einen Trockenschrank bei 40°C. Anschließend wurden sie nach entsprechender Vorbehandlung (Entparaffinierung) mit den im folgenden Abschnitt aufgeführten Methoden angefärbt.

Die Verteilung der Serienschnitte auf die angewendeten Färbungen geschah routinemäßig in der Weise, daß jeweils benachbarte Schnitte aus einer Schnittebene nach den einzelnen Methoden gefärbt wurden. Somit konnte das Gewebe an einer topographisch festgelegten Stelle mit Hilfe der unterschiedlichen Färbemethoden ausgewertet werden.

2.8.4. Färbemethoden

Um die im histologischen Schnitt vorhandenen Gewebestrukturen zur Darstellung zu bringen und so einer differenzierten Auswertung zugänglich zu machen, werden die Präparate angefärbt. Man nutzt hierbei die Eigenschaft der verschiedenen Zell- und Gewebebestandteile, bestimmte Farbstoffe mit unterschiedlicher Intensität festzuhalten. Dem Färbevorgang liegen dabei komplexe physiko-chemische Prozesse zugrunde.

Wesentlich sind neben der rein chemischen Bindung eines Farbstoffes an ein im Schnitt vorhandenes Substrat Diffusionsprozesse in die Strukturlücken des Gewebes. Hierbei bestimmt der Dispersionsgrad des Farbstoffes, wohin und mit welcher Geschwindigkeit eine Diffusion möglich ist. Durch Elektroadsorption binden elektropolare Farbstoffe an elektropolare Substrate im Gewebe, wobei die Ladungen umgekehrte Vorzeichen haben müssen.

Durch Kombination mehrerer Farbstoffe können unterschiedliche Gewebe- und Zellstrukturen differenziert werden. Hierbei unterscheidet man Succedanfärbungen, wobei dem Schnitt mehrere Farbstoffe nacheinander angeboten werden, und Simultanfärbungen, bei denen die Farblösung mehrere Farbstoffe enthält. Durch eine gezielte Auswahl der Färbemethoden wird eine differenzierte Darstellung jener Gewebestrukturen erreicht, die im Rahmen unserer Untersuchungen von besonderem Interesse sind.

Zur Darstellung von Knorpelgewebe kommen die kationischen Farbstoffe Toluidinblau und Safranin O zur Anwendung, welche mit den polyanionischen Gruppen der sauren Glykosaminoglykane durch Elektroadsorption binden und dann eine metachromatische Färbereaktion hervorrufen. Mit dem Begriff Metachromasie beschrieb EHRLICH (1903) die Erscheinung, daß die angefärbten Zell- oder Gewebestrukturen in einem anderen Farbton erscheinen als dem des angewandten Farbstoffes in Lösung.

Die orthochromatische Farbe eines Farbstoffes entspricht derjenigen des Farbstoffs in Lösung. Die Überführung eines kationischen Farbstoffes in seine metachromatische Form ist an zwei Voraussetzungen geknüpft (ROSENBERG 1971). Erstens bindet der Farbstoff am Polyanion unter Ausbildung von starken elektrostatischen Bindungen zwischen positiv geladenen Farbstoffmolekülen und negativ geladenen Bindungsstellen des Polyanions. Zweitens muß als Voraussetzung für die Entstehung der Metachromasie zusätzlich eine Farbstoff-Farbstoff-Interaktion auftreten. Die negativ geladenen Bindungsstellen des Polyanions müssen räumlich genügend dicht angeordnet sein, um eine geordnete räumliche Orientierung der Farbstoffmoleküle in der Art von "Palisaden" zu bewirken. Dann bilden sich schwächere Bindungen zwischen nebeneinanderliegenden Farbstoffmolekülen durch den Austausch von Elektronen aus dem π-Orbital der benachbarten Farbstoffmoleküle aus. Die Fähigkeit eines Polyanions, Metachromasie zu induzieren, ist somit direkt proportional zum Abstand der Ladungen voneinander und von der Dichte der Ladungen des Polyanions. Alkohol überführt die polymerisierte (metachromatische) Form des Farbstoffes in die monomere (orthochromatische) Form. Aus diesem Grund zeigen permanentfixierte Präparate nach der Entwässerung und

Eindeckung mit Corbit-Balsam im allgemeinen nur noch die orthochromatische Farbe des Farbstoffes (ROSENBERG 1971).

Die Bindung von Toluidinblau oder Safranin O an die Polyanionen erfolgt nahezu stöchiometrisch, jedes Farbstoffmolekül bindet an je eine negativ geladene Gruppe des jeweiligen Polyanions (ROSENBERG 1971). Somit läßt sich der bei arthrotischer Knorpeldegeneration auftretende Proteoglykanverlust als Funktion der verminderten Anfärbbarkeit mit den genannten Farbstoffen zur Darstellung bringen.

Zur differenzierten Examination des femuralen Kniegelenkes der Ratte benutzten wir die Kombination von Safranin O mit dem Kernfarbstoff Groat's Hämatoxylin und dem kontrastierenden Farbstoff Fast Green, welcher Zytoplasma und Kollagen anfärbt, modifiziert nach der Methode von LILLIE (1965) und GABE (1976).

Eine weitere von uns eingesetzte Methode zum Nachweis proteoglykanhaltiger Gewebebestandteile stellt der Farbstoff Alcianblau in Kombination mit Kernechtrot dar, modifiziert nach STEEDMAN (1950) und ROMEIS (1968). Darüberhinaus verwendeten wir die Hämatoxylin und Eosin-Färbung (HE) nach STEVENS (1977). Bei dieser Succedanfärbung werden die Kerne blau, Muskulatur und Bindegewebe zartrosa angefärbt.

Zur Darstellung von Bindegewebe werden auch Trichrome-Färbungen angewandt, die Zellkerne, Zytoplasma, Bindegewebe und Muskulatur durch jeweils unterschiedliche Farbtönungen differenzieren. Bei diesen Färbemethoden werden den Schnitten drei verschiedene Farbstoffe teils succedan, d.h. hintereinander, teils simultan, d.h. in einer Farbstofflösung gleichzeitig, angeboten. Zuerst erfolgt eine Kerndarstellung durch einen Farblack (Groat's Hämatoxylin), anschließend eine Simultanbehandlung mit zwei sauren Farbstoffen, die sich voneinander physiko-chemisch unterscheiden. Der eine Farbstoff (Xylidin-Ponceau bzw. Pikrinsäure) liegt in feindisperser Phase vor und ist dadurch befähigt, in feine Strukturmaschen des Gewebes zu diffundieren. Der andere Farbstoff (Säurefuchsin) ist grobdispers, so daß zunächst nur grobe Strukturmaschen durchdrungen werden können. Der Unterschied, mit dem die beiden Farbstoffe

in die Gewebestruktur eindringen, wird ausgenutzt, indem die Einwirkungszeit auf das Gewebe so kurz gewählt wird, daß bereits alle Strukturen vom feindispersen Farbstoff dargestellt werden, der grobdisperse Farbstoff die feinen Strukturmaschen noch nicht erreicht hat. In den groben Strukturmaschen überlagert der grobdisperse Farbstoff den feindispersen, der zudem im Überschuß angeboten wird, um die Diffusion ins Gewebe zu erleichtern (BURCK 1982). Für unsere Untersuchungen verwendeten wir die Trichrome-Färbungen nach Masson-Goldner (modifiziert nach GOLDNER 1938) und nach van Gieson (modifiziert nach GABE 1976).

Die genaue technische Durchführung der angewendeten histologischen Färbemethoden ist im folgenden dargestellt.

Toluidinblau
(modifiziert nach ROMEIS 1968)

Lösung:

0,02 %ige wäßrige Toluidinblau-Lösung

Methode:

1.	Entparaffinieren in Xylol	3x 5 Minuten
2.	Propanol-(2) 100 %	15 Minuten
	Propanol-(2) 80 %	10 Minuten
3.	Aqua dest.	3x 5 Minuten
4.	Toluidinblau	20 Minuten
5.	Aqua dest.	kurz
6.	Propanol-(2) 96 %	2x 1 Minute
	Propanol-(2) 100 %	3x 5 Minuten
7.	Xylol	3x 5 Minuten

Ergebnisse:

Saure Glykosaminoglykane: blau-violett

Safranin O / Fast Green
(modifiziert nach LILLIE 1965
und GABE 1976)

Lösungen:

Groat's Hämatoxylin

1)	Hämatoxylin	2,5 g
	Propanol-(2), 96 %ig	250 ml
	heiß lösen	
2)	Aqua dest.	250 ml
	Ammoniumeisen(III)-sulfat	5 g
	Schwefelsäure, conc.	4 ml

Lösung 1 und 2 mischen

0,1 %ige wäßrige Safranin O-Lösung
0,1 %ige wäßrige Fast Green-Lösung
1 %ige Essigsäurelösung

Methode:

1.	Entparaffinieren in Xylol	3x 5 Minuten
2.	Propanol-(2) 100 %	5 Minuten
	Propanol-(2) 95 %	5 Minuten
	Propanol-(2) 80 %	5 Minuten
3.	Groat's Hämatoxylin	10 Minuten
4.	Aqua dest.	kurz
5.	Fast Green	4 Minuten
6.	verdünnte Essigsäure 1 %	kurz
7.	Safranin O	6 Minuten
8.	Propanol-(2) 95 %	2x 5 Minuten
	Propanol-(2) 100 %	3x 5 Minuten
9.	Xylol	3x 5 Minuten

Ergebnisse:

Kerne: schwarz
Glykosaminoglykane: orangerot
Zytoplasma und Kollagen: grün

Hämatoxylin - Eosin (HE)
(modifiziert nach STEVENS 1977)

Lösungen:

Mayers Hämalaunlösung
1 %ige wäßrige Eosinlösung
Vor Gebrauch 50 ml 1 %ige Farblösung mit 150 ml Leitungswasser verdünnen.
1 %ige Essigsäurelösung

Methode:

1.	Entparaffinieren in Xylol	3x 5 Minuten
2.	Propanol-(2) 100 %	3x 5 Minuten
	Propanol-(2) 96 %	3x 5 Minuten
	Propanol-(2) 75 %	2x 5 Minuten
	Propanol-(2) 50 %	1x 5 Minuten
3.	Aqua dest.	2x 5 Minuten
4.	Mayers Hämalaunlösung	10 Minuten
5.	verdünnte Essigsäure 1 %	kurz
6.	Wässern unter fließendem Leitungswasser	10 Minuten
7.	Eosin	5 Minuten
8.	Aqua dest.	kurz
9.	Propanol-(2) 50 %	kurz
	Propanol-(2) 75 %	kurz
	Propanol-(2) 96 %	1x 2,5 Minuten
	Propanol-(2) 100 %	3x 5 Minuten
10.	Xylol	3x 5 Minuten

Ergebnisse:

Kerne: blau
Muskulatur und Bindegewebe: zart rosa
Erythrozyten: orange
Fibrin: tief rosa

Masson's Trichrome nach Goldner
(modifiziert nach GOLDNER 1938)

Lösungen:

Groat's Hämatoxylin

1)	Hämatoxylin	2,5 g
	Propanol-(2), 96 %ig	250 ml
	heiß lösen	
2)	Aqua dest.	250 ml
	Ammoniumeisen(III)-sulfat	5 g
	Schwefelsäure, conc.	4 ml

Lösung 1 und 2 mischen

Färbelösung I

Xylidin-Ponceau	0,2 g
Säurefuchsin	0,1 g
Aqua dest.	300 ml
Essigsäure, 96 %	0,6 ml

Färbelösung II

Phosphormolybdänsäure	10 g
Aqua dest.	250 ml
Orange G	5 g

Färbelösung III

Fast Green	0,25 g
Aqua dest.	250 ml
Essigsäure, 96 %	0,5 ml

Methode:

1.	Entparaffinieren in Xylol	3x 5 Minuten
2.	Propanol-(2) 100 %	5 Minuten
	Propanol-(2) 95 %	5 Minuten
	Propanol-(2) 80 %	5 Minuten
3.	Groat's Hämatoxylin	10 Minuten

4.	Aqua dest.	kurz
5.	Färbelösung I	5 Minuten
6.	verdünnte Essigsäure 1 %	kurz
7.	Färbelösung II	5 Minuten
8.	verdünnte Essigsäure 1 %	kurz
9.	Färbelösung III	5 Minuten
10.	verdünnte Essigsäure 1 %	kurz
11.	Propanol-(2) 100 %	3x 2,5 Minuten
12.	Xylol	3x 5 Minuten

Ergebnisse:

Kerne: schwarz
Muskelfasern, rote Blutzellen, Fibrin und Zytoplasma: rot
Kollagenfasern und saure Glykosaminoglykane: grün

Van Gieson
(modifiziert nach GABE 1976)

Lösungen:

Groat's Hämatoxylin		
1)	Hämatoxylin	2,5 g
	Propanol-(2), 96 %ig	250 ml
	heiß lösen	
2)	Aqua dest.	250 ml
	Ammoniumeisen(III)-sulfat	5 g
	Schwefelsäure, conc.	4 ml
Lösung 1 und 2 mischen		
Pikrofuchsin		
	Säurefuchsin	0,25 g
	gesättigte wäßrige Pikrinsäurelösung	250 ml

Methode:

1.	Entparaffinieren in Xylol	3x 5 Minuten
2.	Propanol-(2) 100 %	5 Minuten
	Propanol-(2) 95 %	5 Minuten
	Propanol-(2) 80 %	5 Minuten
3.	Groat's Hämatoxylin	10 Minuten
4.	Aqua dest.	kurz
5.	Pikrofuchsin	12 Sekunden
6.	Propanol-(2) 95 %	1 Minute
	Propanol-(2) 100 %	2x 5 Minuten
7.	Xylol	3x 5 Minuten

Ergebnisse:

Kerne: schwarz
Zytoplasma: gelb
Muskulatur: gelb
Kollagenfasern: rot
saure Glykosaminoglykane: rosa

Alcianblau / Kernechtrot
(modifiziert nach STEEDMAN 1950
und ROMEIS 1968)

Lösungen:

Färbelösung I

2 g Alcianblau 8 GS in 200 ml 3% Essigsäure lösen und filtrieren

Färbelösung II

0,2 g Kernechtrot in 200 ml 5% wäßriger Aluminiumsulfatlösung heiß lösen, nach Erkalten filtrieren

Methode:

1.	Entparaffinieren in Xylol	3x 5 Minuten
2.	Propanol-(2) 100%	15 Minuten
	Propanol-(2) 80%	10 Minuten

3.	Aqua dest.	3x 5 Minuten
4.	Essigsäure 3%	2 Minuten
5.	Färbelösung I	2 Stunden
6.	Leitungswasser	2 Minuten
7.	Färbelösung II	20 Minuten
8.	Leitungswasser	1 Minute
9.	Propanol-(2) 96%	2x 1 Minute
	Propanol-(2) 100%	3x 5 Minuten
10.	Xylol	3x 5 Minuten

Ergebnisse:

saure Glykosaminoglykane: blau
Kerne: rot

2.9. Auswertung der histologischen Präparate

Die mit den genannten Methoden angefärbten Präparate wurden lichtmikroskopisch ausgewertet. Zur topographischen Lokalisation der Schnitte verwendeten wir ein schematisches Klassifikationsmodell, welches es ermöglicht, durch die Angabe von Signaturen die Schnittebene und die Lokalisation der im Schnitt ausgewerteten Gewebestrukturen zu kennzeichnen. Hierdurch ist eine routinemäßige Auswertung der Präparate möglich, und es können Schnitte, die unterschiedlichen Färbemethoden unterworfen worden sind, miteinander verglichen werden, weil die Signatur Schnitte aus der gleichen Schnittebene zusammenführt. Auf diese Weise können ebenfalls die Präparate aus den kontralateralen Gelenken mit denen der behandelten an einer topographisch fixierten Stelle ausgewertet werden. Die Festlegung der Schnittebenen erfolgte während der Anfertigung der Serienschnitte mit dem Mikrotom. Ihre Ausrichtung im Gelenkpräparat ist in den folgenden Abbildungen angedeutet.

Abbildung 12 zeigt eine schematische Darstellung des nach der im Abschnitt 2.7.2. erläuterten Methode gewonnenen Gewebestückes aus der Gelenkkapsel des Huhns (Versuchsserien IV-VII). Die Graphik zeigt die Aufsicht auf das Synovialgewebe.

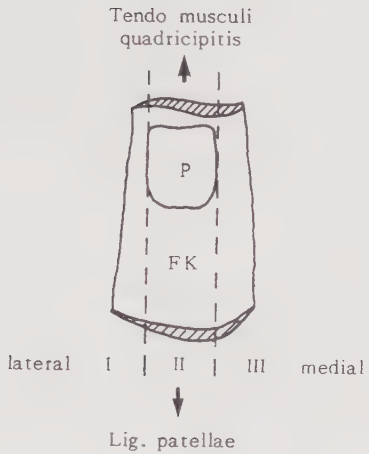


Abbildung 12: Schematische Darstellung des präparierten Kapselgewebes vom Kniegelenk des Huhns. Die zur Charakterisierung der histologischen Präparate benutzte Zoneneinteilung ist mit römischen Ziffern angegeben. In den Zonen I und III findet man Synovialis vom fibrösen Typ vor, in der Zone II, welche die Patella (P) und den infrapatellaren Fettkörper (FK) einschließt, Synovialis vom adipösen Typ.

Die Schnittebene durch unsere Gewebeproben lag senkrecht zur Papierebene parallel zur eingezeichneten Linie. Die angegebenen Zonen I, II und III gestatten eine genauere Lokalisation der Schnitte. Sie wurden so gewählt, daß dem morphologischen Bau des Synovialgewebes Rechnung getragen wurde. In der Zone II, die die Patella einschließt, befindet sich der infrapatellare Fettkörper und somit Synovialis vom adipösen Typ. In den Zonen I (lateral) und III (medial) befindet sich Synovialis vom fibrösen Typ. Die Signatur I, II oder III bei der Abbildung einer Mikroskopphotographie weist auf die Lokalisation der Schnittebene in der jeweiligen Zone hin.

Abbildung 13 zeigt eine schematische Darstellung eines Sagittalschnittes durch ein Rattenkniegelenk, wie wir sie bei den Präparaten der Versuchsserie III angefertigt haben. Hierdurch wird die Auswertung eines vollständigen Kniegelenkes ermöglicht. Neben Untersuchungen am Knorpelgewebe kann so auch die Synovialis untersucht werden.

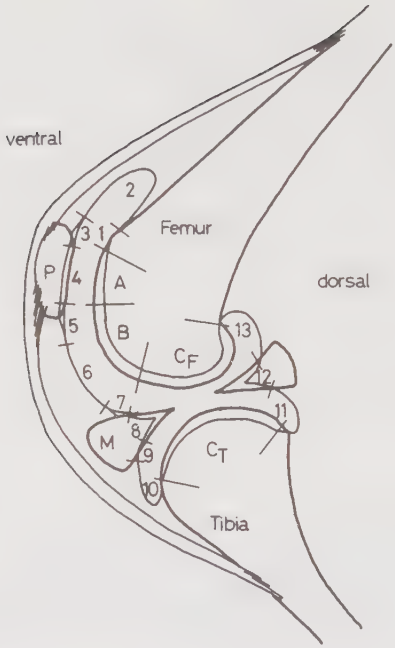


Abbildung 13: Topographische Lokalisation der histologisch untersuchten Gelenkregionen im Sagittalschnitt des Kniegelenks der Versuchstiere (schematisch).

A	Patellofemuralknorpel
B	Femuralknorpel
C_F	Tibiofemuralknorpel
C_T	Femurotibialknorpel
M	Meniscus
P	Patella
1	Synovialgewebe am Übergang zum Patellofemuralknorpel
2	Femurumschlagsfalte, ventral
3	Basis patellae
4	Femuropatellarknorpel
5	Apex patellae
6	Corpus adiposum infrapatellare
7	Basis menisci, cranial
8	Meniscusknorpel, ventral
9	Basis menisci, caudal
10	meniscotibiale Umschlagsfalte, ventral
11	meniscotibiale Umschlagsfalte, dorsal
12	Meniscusknorpel, dorsal
13	meniscofemurale Umschlagsfalte, dorsal

Zur Orientierung bei der Auswertung der Schnitte und zur Kennzeichnung der topographischen Lokalisation der im mikroskopischen Bild festgehaltenen Gewebestrukturen haben wir das Gelenkgewebe in Zonen eingeteilt, die in Abbildung 13 bezeichnet worden sind. Die Lokalisation der jeweiligen Schnittebene folgt der Zoneneinteilung aus Abbildung 12. Die Signatur C_FIII einer Abbildung weist auf die Darstellung von Gewebe des Tibiofemuralknorpels des Femurs hin, der Sagittalschnitt wurde durch die Zone III (medialer Kondylus) geführt.

In der Abbildung 14 wird die Orientierung der Serienschnitte für die Präparate der Versuchsserien I und II (Femures der Ratte) gezeigt. Der Femur ist als Sagittalschnitt in die Papierebene projiziert. Von den Rattenfemures der Versuchsserien I und II haben wir Querschnitte angefertigt. Die Orientierung der Schnittebenen gibt die eingezeichnete Linie wieder.

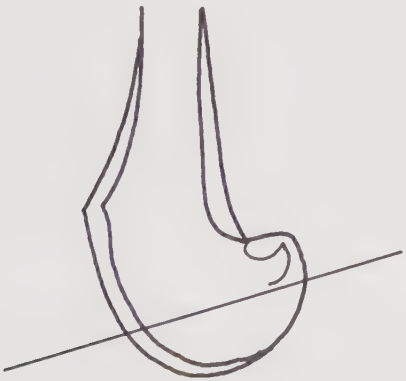


Abbildung 14: Schematische Oberflächenreliefzeichnung des Femurs eines Rattenkniegelenks mit Kennzeichnung der Schnittebene.

Durch diese Klassifikation der Schnitte war es möglich, die mikroskopische Auswertung routinemäßig durchzuführen und mit dem Photomikroskop Aufnahmen von einzelnen Gewebebereichen herzustellen, die sich eindeutig lokalisieren lassen. Somit ließen sich unsere histologischen Untersuchungen der histopathologischen Alterationen bei der biochemisch induzierten Arthrose mikrophotographisch dokumentieren und jederzeit mit den histologischen Präparaten der Kontrollgelenke korrelieren.

Bei der Drucklegung der Dissertation erfolgte eine photomechanische Verkleinerung von Text und Abbildungen auf 70% der Originalgröße, so daß die bei den histologischen Abbildungen angegebenen Abbildungsmaßstäbe entsprechend kleiner sind.

3. ERGEBNISSE

In der vorliegenden Untersuchung sollte geprüft werden, welchen Einfluß verschiedene Substanzen nach lokaler Applikation auf das histologische Erscheinungsbild der Kniegelenke von Ratten oder Hühnern entfalten. Mit Hilfe der Lichtmikroskopie kann die Progredienz degenerativer Prozesse am Gelenkknorpel und am Synovialgewebe mikromorphologisch erfaßt werden. Anhand der folgenden mikrophotographischen Abbildungen werden die für unsere tierexperimentelle Modellarthrose charakteristischen Alterationen des artikulären Knorpels sowie des Synovialgewebes demonstriert. Zur Darstellung unserer histologischen Befunde haben wir aus der großen Anzahl der von uns angefertigten Präparate im folgenden eine Auswahl getroffen. Als Bezugspunkt unserer Untersuchungen diente jeweils das gesunde Gewebe unbehandelter Kniegelenke.

3.1. Histomorphologische Befunde am Kniegelenk der Ratte

3.1.1. Die Mikromorphologie des Gelenkknorpels

3.1.1.1. Gesundes Knorpelgewebe. Vor der Beschreibung unserer pathomorphologischen Befunde am artikulären Knorpelgewebe der Ratte nach lokaler Einwirkung bindegewebsinhibitorischer Substanzen gehen wir zunächst auf die histologischen Strukturmerkmale des gesunden Knorpelgewebes ein.

Der hyaline Knorpel besteht aus den Chondrozyten, die die extrazelluläre Knorpelmatrix synthetisieren. Die Bestandteile der Knorpelmatrix, Kollagen und Proteoglykane, lassen sich färbetechnisch gut im histologischen Bild darstellen.

Abbildung 15 zeigt das gesunde hyaline Knorpelgewebe der Ratte, das intensiv metachromatisch anfärbbar ist. Die von anderen Autoren (BARNETT et al. 1961; IWATA und KANEKO 1980a; KLEIN und HUTH 1980) beschriebene Zonenunterteilung des Gelenkknorpels ist an der Morphologie der Chondrozyten gut zu erkennen. In der Superfizialschicht weisen

die Chondrozyten ovale, in tangentialer Richtung orientierte Zellformen auf. Diese Tangentialschicht bildet einen schmalen oberflächennahen Saum aus, der in die breite Intermediärschicht übergeht. Hier sind Knorpelzellen von runder Form anzutreffen, die sich in mehr oder weniger dichten Aggregaten in der Knorpelgrundsubstanz organisieren. Die Größe der Chondrozyten nimmt von der Tangentialschicht zur Radiärschicht hin deutlich zu. Hier sind weitaus größere Knorpelzellen zu finden, die hauptsächlich radial angeordnet sind. Abbildung 16 demonstriert die ausgeprägte Anfärbbarkeit der Chondrozytenzellhöfe bzw. der perizellulären Matrix in der Radiärschicht. Die erhöhte Basophilie dieser Bereiche deutet auf eine reichliche Proteoglykansyntheseleistung hin. In Abbildung 17 sind die Knorpelzellen in einer stärkeren Vergrößerung dargestellt.

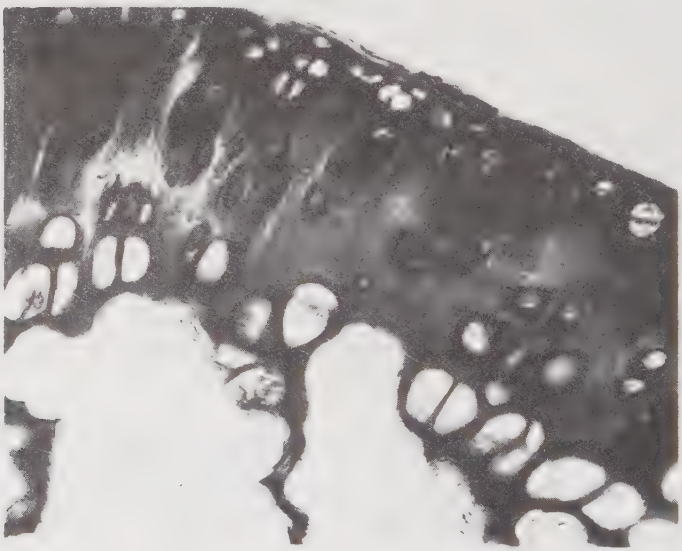


Abbildung 15: Gesunder hyaliner Tibiofemuralknorpel der Ratte mit vollständiger Anfärbbarkeit der Proteoglykane.
Färbung: Toluidinblau
Topographische Lokalisation C_F^I
Abbildungsmaßstab 265:1

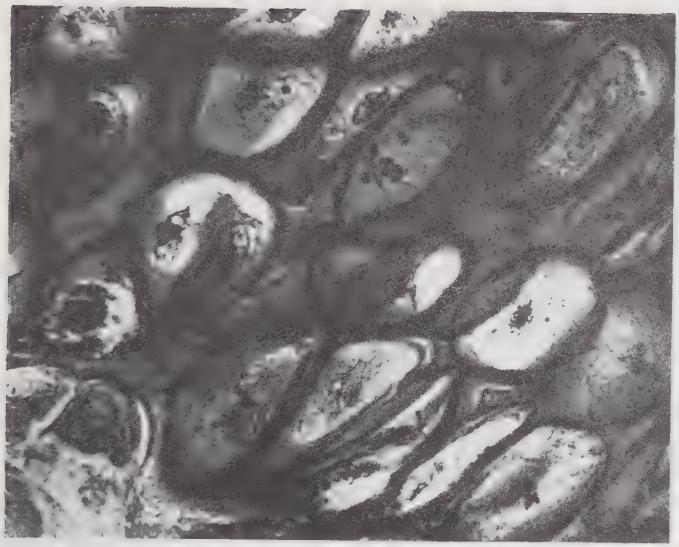


Abbildung 16: Gesundes Knorpelgewebe der Ratte mit deutlicher Anfärbbarkeit der Chondrozytenzellhöfe (perizelluläre Matrix).
Färbung: Safranin O / Fast Green
Topographische Lokalisation $C_F I$
Abbildungsmaßstab 420:1

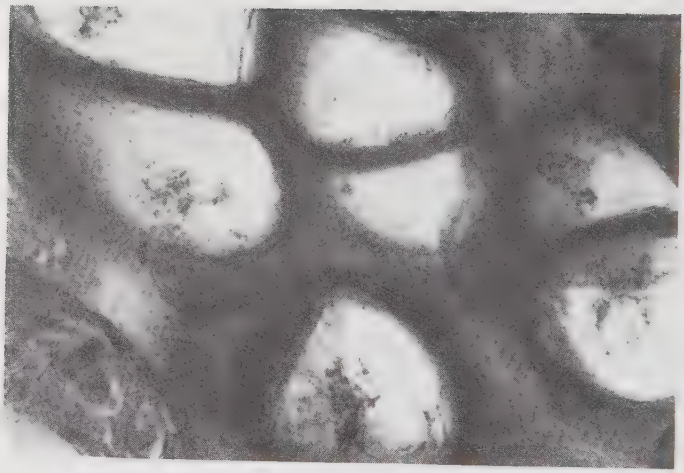


Abbildung 17: Ausschnitt aus Abbildung 16 in höherem Abbildungsmaßstab.
Färbung: Safranin O / Fast Green
Topographische Lokalisation $C_F l$
Abbildungsmaßstab 1050:1

Der Patellofemuralknorpel unterscheidet sich in seinem morphologischen Aufbau nicht vom Tibiofemuralknorpel, wie die folgenden Mikrophotographien in verschiedenen Färbungen im lateralen bzw. medialen Bereich demonstrieren (Abb. 18 und 19).

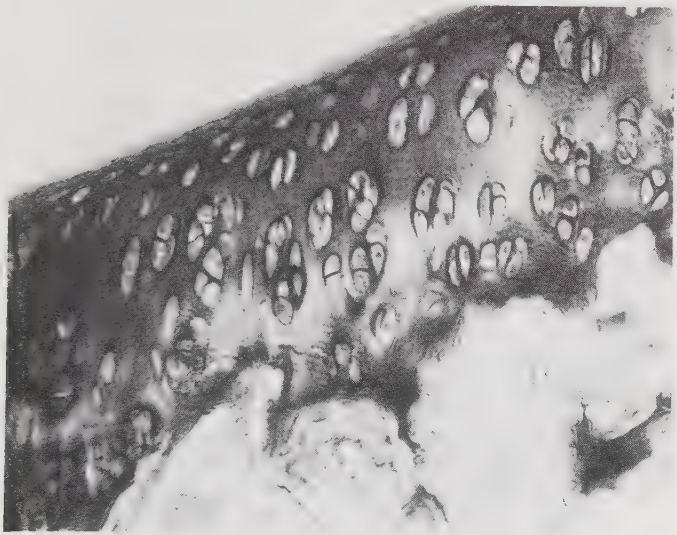


Abbildung 18: Patellofemuralknorpel des gesunden Kniegelenks der Ratte.
Färbung: Alcianblau / Kernechtrot
Topographische Lokalisation A I
Abbildungsmaßstab 265:1

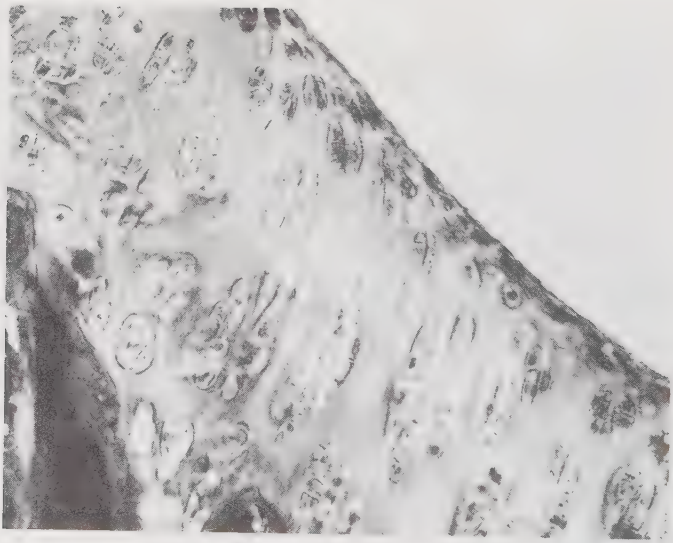


Abbildung 19: Gesunder Patellofemuralknorpel der Ratte.
Färbung: Masson's Trichrome nach Goldner
Topographische Lokalisation A III
Abbildungsmaßstab 265:1

Die Morphologie des Femuropatellarknorpels zeigt Abbildung 20. Unterhalb der Tangentialzone kommt die zellreiche Intermediärzone zur Darstellung. Die Radiärzone besitzt eine deutlich geringere Chondrozytenzahl und -größe und geht an der Tidemark in die Verkalkungszone über.

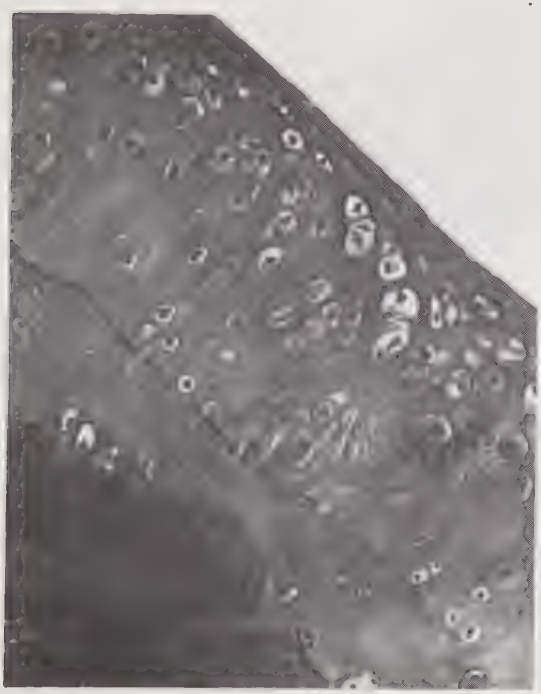


Abbildung 20 Femuropatellarknorpel eines unbehandelten Rattenkniegelenkes. Am Übergang von der Radiärzone zur Verkalkungszone ist die Tidemark deutlich zu erkennen.
Färbung: HE
Topographische Lokalisation 4 II
Abbildungsmaßstab 265:1

3.1.1.2. Histopathologische Alterationen am artikulären Knorpelgewebe der Ratte infolge der intraartikulären Applikation von Natriummonojodacetat, Indometacin sowie Phenylbutazon. Für pharmakologische Studien der Arthrose entwickelten KALBHEN und BLUM (1977) ein tierexperimentelles Arthrosemodell am Versuchstier Huhn, welches vergleichbar mit den degenerativen Prozessen bei der Humanarthrose abläuft. Nach intraartikulärer Applikation von bindegewebsinhibitorischen Substanzen wie z.B. Natriummonojodacetat oder verschiedenen Antirheumatika in das Kniegelenk von Hühnern werden progrediente Destruktionsprozesse innerhalb von 3-4 Monaten induziert. Auch im Kniegelenk der Ratte ließen sich nach lokaler Einwirkung verschiedener Substanzen fortschreitende degenerative Prozesse auslösen, die nach zunächst radiologischen und makroskopischen Untersuchungen von BEHRENS (1982) in qualitativer Hinsicht eine gute Übereinstimmung mit den Befunden am Huhn zeigen.

In der vorliegenden Untersuchung werden die histomorphologischen Alterationen nach intraartikulärer Applikation von Natriummonojodacetat, Indometacin oder Phenylbutazon am artikulären Knorpelgewebe der Ratte dargestellt und anhand der folgenden mikrophotographischen Abbildungen beschrieben. Nach lokaler Einwirkung dieser bindegewebsinhibitorischen Substanzen auf das artikuläre Knorpelgewebe der Ratte zeigen sich im histologischen Bild die charakteristischen Zeichen arthrotischer Degenerationen, die von einer leicht verminderten Anfärbbarkeit der Proteoglykane bis hin zum völligen Knorpelverlust reichen.

In Abbildung 21 ist nach intraartikulärer Applikation von 0,5 mg Natriummonojodacetat eine ausgeprägte Reduktion der Anfärbbarkeit der Proteoglykane zu beobachten, die sich mit einer scharfen Begrenzung bis in tiefere Gewebeschichten erstreckt. Auch nach lokaler Einwirkung von 0,5 mg Indometacin (Abb. 22) und 1,0 mg Phenylbutazon ist eine bis in tiefere Knorpelzonen reichende verminderte Anfärbbarkeit der Proteoglykane des Patellofemuralknorpels nachweisbar. Die Gelenkoberfläche ist aufgerauht, der Knorpelabrieb hat die Tangentialschicht betroffen, es zeigen sich ein konkaver Abschliff und Einrisse.

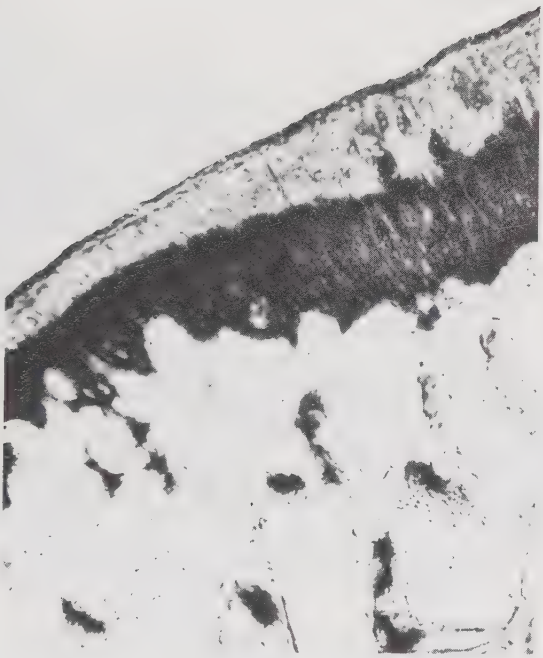


Abbildung 21: Patellofemuraler Gelenkknorpel der Ratte 14 Wochen nach Arthroseinduzierung durch intraartikuläre Applikation von 7x0,5 mg Natriummonojodacetat. Ausgeprägte verminderte Anfärbbarkeit der Proteoglykane.
Färbung: Toluidinblau
Topographische Lokalisation A/B III
Abbildungsmaßstab 105:1

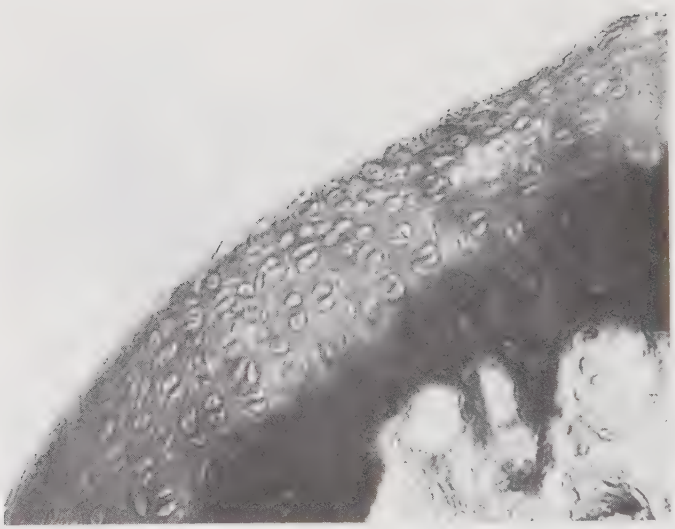


Abbildung 22: Patellofemuralknorpel der Ratte 19 Wochen nach Arthroseinduzierung durch intraartikuläre Applikation von 4x0,5 mg Indometacin. Bis in tiefere Knorpelzonen reichende verminderte Anfärbbarkeit der Proteoglykane.
Färbung: Toluidinblau
Topographische Lokalisation B III
Abbildungsmaßstab 265:1

Der Tibiofemuralknorpel weist degenerative Knorpelerosionen auf, die artikulierende Gelenkfläche ist aufgerauht, und es lassen sich Chondrozytenansammlungen in der Nähe der Tangentialschicht zur Darstellung bringen (Abb. 23), die in Abbildung 24 in stärkerer Vergrößerung gezeigt werden. Knorpeleinrisse verlaufen zunächst parallel zur Gelenkoberfläche

(Abb. 25) und folgen so dem bogenförmigen Verlauf der Kollagenfasern der Knorpelgrundsubstanz in der Superfizialschicht. Es kommt somit zu einer Auffaserung der ursprünglich glatten Gelenkoberfläche, wobei auch "fahnenartige" Abrisse gebildet werden.

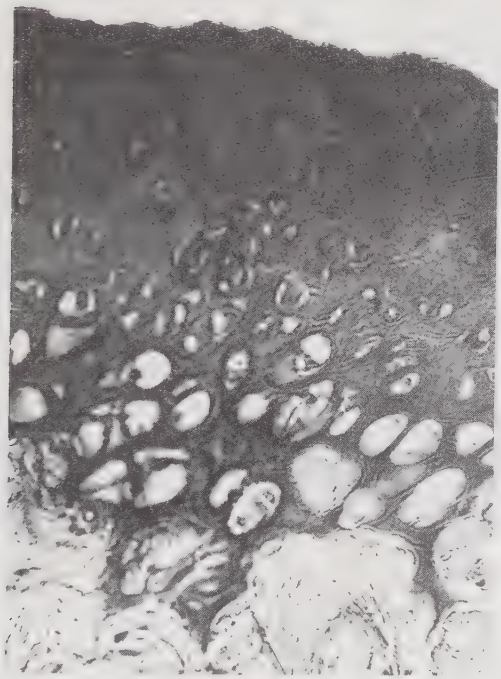


Abbildung 23: Chondrozytenansammlungen in der Nähe der aufgerauhten Gelenkoberfläche des Tibiofemuralknorpels der Ratte. (Arthroseauslösung durch intraartikuläre Applikation von 4x0,5 mg Indometacin, Versuchsdauer 19 Wochen.)
Färbung: Safranin O / Fast Green
Topographische Lokalisation C_F III
Abbildungsmaßstab 265:1

Abbildung 24: Ausschnitt aus Abbildung 23. Quantitative Anreicherung in der Area der Tangentialschicht. (Arthritisauslösung durch intraartikuläre Applikation von 4x0,5 mg Infumetarin, Versuchsdauer 19 Wochen.)
Färbung: Safranin O / Fast Green
Topographische Lokalisation C_F III
Abbildungsmaßstab 1050:1

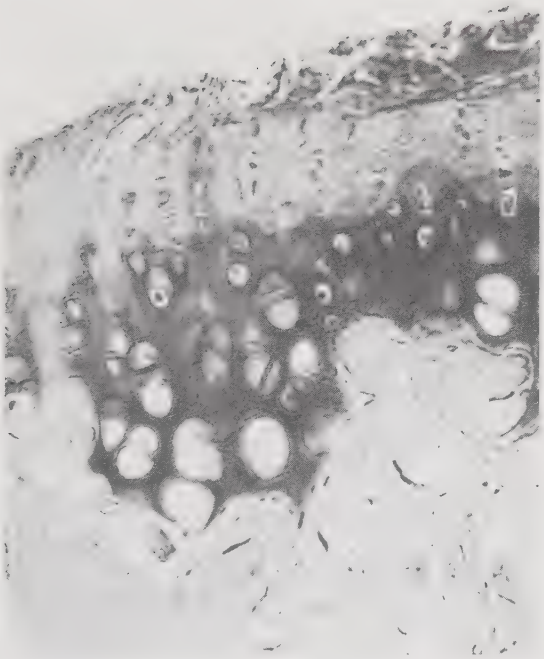


Abbildung 25: Knorpeleinrisse parallel zur Gelenkoberfläche in der Tangentialschicht. (Arthroseauslösung durch intraartikuläre Applikation von 5x1,0 mg Natriummonojodacetat, Versuchsdauer 14 Wochen.)
Färbung: Safranin O / Fast Green
Topographische Lokalisation C_F III
Abbildungsmaßstab 265:1

Eine noch massivere Knorpelschädigung mit tiefen Einrissen im Gelenkknorpel demonstriert Abbildung 26, die Radiärschicht weist nur noch eine geringe Proteoglykansyntheseleistung auf. Es kommt zu ausgedehnten Knorpeldefekten mit stellenweiser Nekrotisierung des Knorpelgewebes, die wie Abbildung 27 zeigt, den oberflächennahen Knorpel unterminieren.

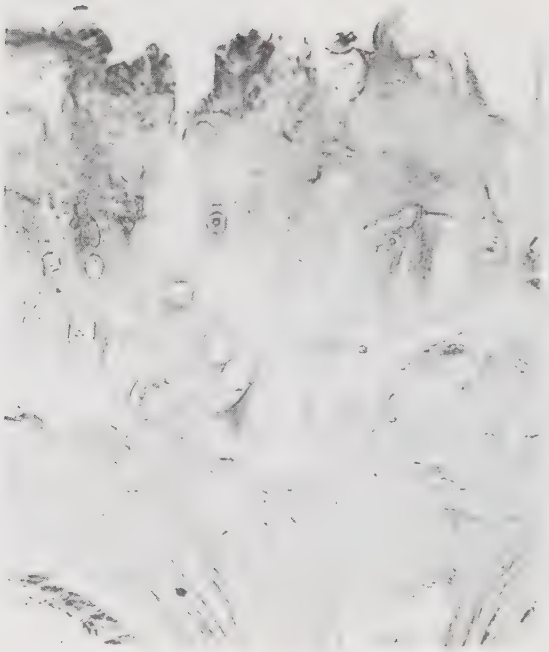


Abbildung 26: Tibiofemuralknorpel der Ratte 14 Wochen nach Arthroseauslösung durch intraartikuläre Applikation von 5x1,0 mg Natriummonojodacetat. Tiefe Fissuren der Gelenkoberfläche.
Färbung: Safranin O / Fast Green
Topographische Lokalisation C_F III
Abbildungsmaßstab 265:1

Abbildung 27: Patellofemuralknorpel der Ratte 19 Wochen nach intraartikulärer Applikation von 4x1,0 mg Phenylbutazon. Ausgedehnter Knorpeldefekt, der den oberflächennahen Knorpel unterminiert.
Färbung: Toluidinblau
Topographische Lokalisation A I
Abbildungsmaßstab 265:1

In der Nähe solcher Läsionen kann eine vermehrte Chondrozytenaktivität beobachtet werden. Abbildung 28 demonstriert Chondrozytencluster in unmittelbarer Nachbarschaft eines tiefreichenden Knorpeleinrisses. Auf der Gelenkoberfläche sind Fibrinablagerungen zu erkennen. In Abbildung 29 sind Zellcluster in einer stärkeren Vergößerung dargestellt. Diese

Chondrozytencluster sind gelegentlich auch direkt unter einer mit Fibrin überzogenen Gelenkoberfläche beobachtet worden (Abb. 30).

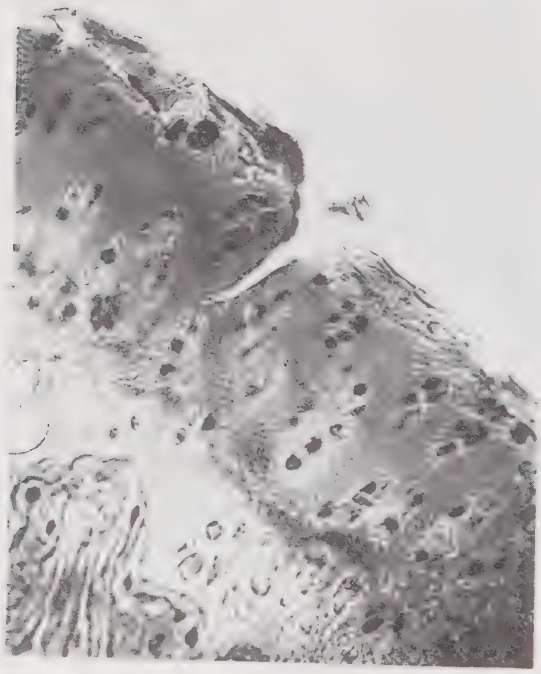


Abbildung 28: Chondrozytencluster in unmittelbarer Nähe eines Knorpeleinrisses. Tibiofemuralknorpel der Ratte 19 Wochen nach intraartikulärer Applikation von 4x1,0 mg Phenylbutazon.
Färbung: Masson's Trichrome nach Goldner
Topographische Lokalisation C_F I
Abbildungsmaßstab 265:1

Abbildung 29: Femuralknorpel der Ratte mit Chondrozytencluster. (Arthroseauslösung durch intraartikuläre Applikation von 1,0 mg Natriummonojodacetat, Versuchsdauer 17 Wochen.)
Färbung: Toluidinblau
Topographische Lokalisation B III
Abbildungsmaßstab 1050:1

Abbildung 30: Patellofemuralknorpel der Ratte 19 Wochen nach intraartikulärer Applikation von 4x0,5 mg Indometacin. Gelenkoberfläche mit Fibrinauflagerung und darunterliegendem Chondrozytencluster.
Färbung: Masson's Trichrome nach Goldner
Topographische Lokalisation A III/1
Abbildungsmaßstab 1050:1

Wie aus Abbildung 31 ersichtlich ist, führt der fortschreitende Proteoglykanverlust dazu, daß die Glykosaminoglykane letztlich nur noch als Saum am Übergang zur Spongiosa dargestellt werden können. Am oberen Bildrand zeigen sich in der Radiärschicht ausgeprägte Zysten. Als Folge von Einbrüchen der verbliebenen Knorpelschicht kommt weiterhin eine Zyste zur Darstellung, die bis zur Gelenkoberfläche reicht. Auf den zunehmenden Knorpelverlust reagiert der subchondrale Knochen mit einer

Sklerosierung der Spongiosabälkchen, links in Abbildung 31 sind die eingelagerten Osteozyten deutlich zu erkennen.

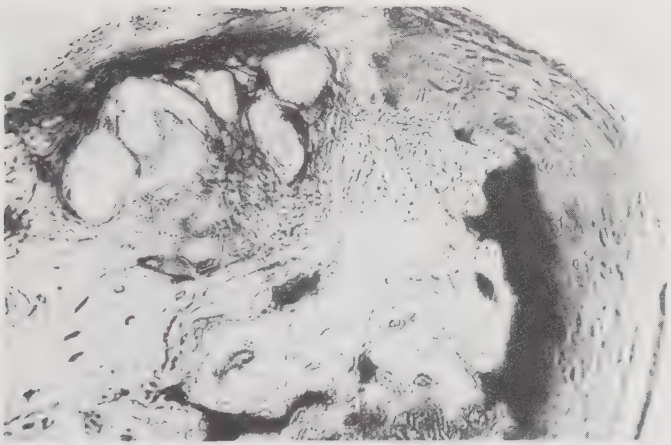


Abbildung 31: Weit fortgeschrittener Verlust der Glykosaminoglykan-Anfärbbarkeit, Zystenbildung in der Radiärschicht und Sklerosierung der Spongiosabälkchen. (Arthroseauslösung durch intraartikuläre Applikation von 4x0,5 mg Indometacin, Versuchsdauer 19 Wochen.)
Färbung: Toluidinblau
Topographische Lokalisation A III
Abbildungsmaßstab 265:1

Die kompensatorische Neubildung des subchondralen Knochens führt bei vollständigem Knorpelverlust zu einer Gelenkoberfläche aus sklerotisch verdichtetem, eburnisierten Knochen. Abbildung 32 zeigt das typische Bild einer "Knochenglatze", die sich nach totalem Verlust des Patellofemuralknorpels ausgebildet hat. Die artikulierende Knochenfläche ist der Belastung, der der hyaline Knorpel normalerweise ausgesetzt ist, nicht

gewachsen. Es erfolgt ein Abschliff der Knochenstruktur (Abb. 33), wobei der darunterliegende Markraum eröffnet wird (Abb. 34). Über der Knochenglatze bildet sich ein bindegewebiger Ersatz aus, welcher die zerstörte Gelenkoberfläche auszugleichen sucht und eine Knorpelersatzfunktion erfüllen soll (Abb. 35). Die Spongiosa ist durch Sklerosierung verdickt.

Abbildung 32: "Knochenglatze" nach totalem Verlust des Patellofemuralknorpels (Arthrosenbildung durch intraartikuläre Applikation von 0,1 ml mg Natriummonojodacetat, Versuchsdauer 14 Wochen.)
Färbung: Safranin O / Fast Green
Topographische Lokalisation A III
Abbildungsmaßstab 265:1

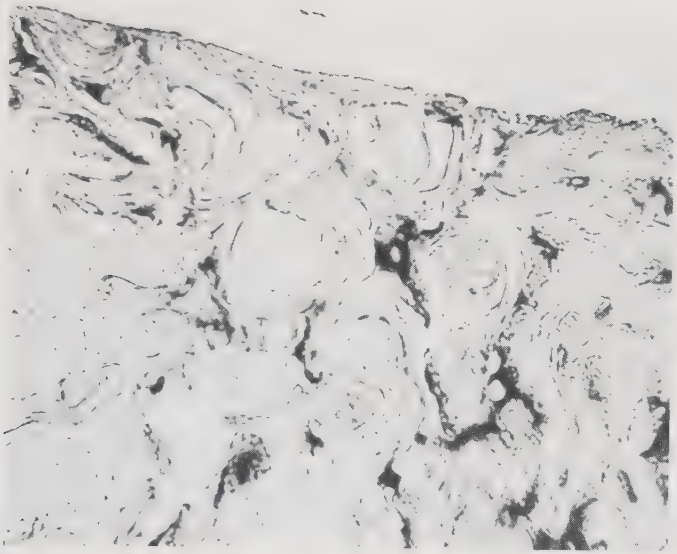


Abbildung 33: Vollständiger Verlust des artikulierenden Patellofemuralknorpels. (Arthroseauslösung durch intraartikuläre Applikation von 4x0,5 mg Indometacin, Versuchsdauer 19 Wochen.)
Färbung: Toluidinblau
Topographische Lokalisation A/B I
Abbildungsmaßstab 105:1

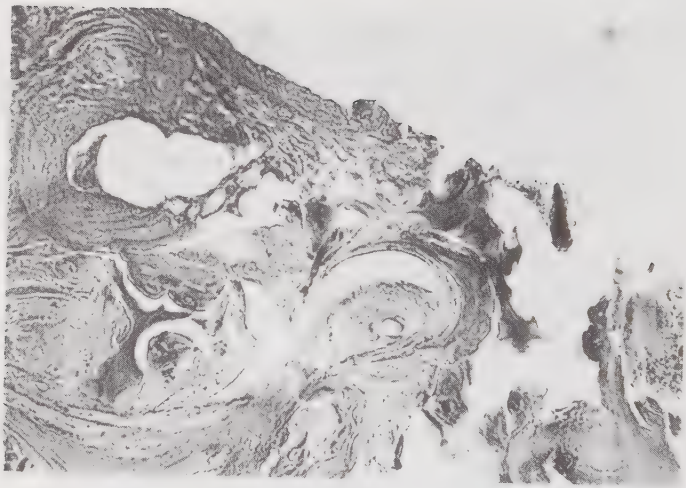


Abbildung 34: Spongiosaeinbruch mit Eröffnung des subchondralen Markraumes. (Arthroseauslösung durch intraartikuläre Applikation von 4x0,5 mg Indometacin, Versuchsdauer 19 Wochen.)
Färbung: Safranin O / Fast Green
Topographische Lokalisation B I
Abbildungsmaßstab 265:1

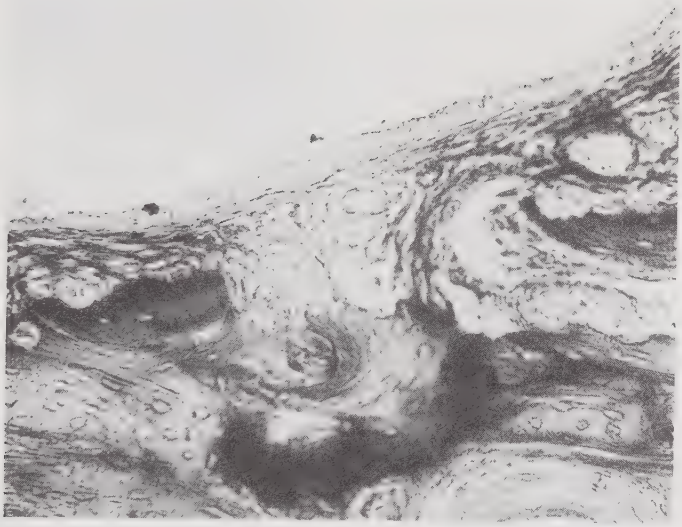


Abbildung 35: Ausbildung eines bindegewebigen Knorpelersatzes über der Knochenglatze. (Arthroseauslösung durch intraartikuläre Applikation von 4x0,5 mg Indometacin, Versuchsdauer 19 Wochen.)
Färbung: Toluidinblau
Topographische Lokalisation A III
Abbildungsmaßstab 265:1

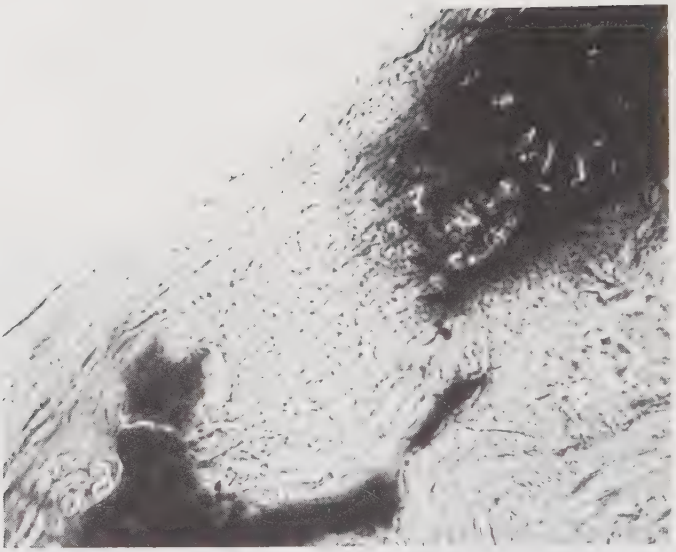


Abbildung 36: Ausbildung einer Zyste mit fibrösem Gewebe aus dem subchondralen Markraum infolge eines Knorpeldefektes. (Arthroseauslösung durch intraartikuläre Applikation von 7x0,5 mg Natriummonojodacetat, Versuchsdauer 14 Wochen.)
Färbung: Toluidinblau
Topographische Lokalisation A III
Abbildungsmaßstab 420:1

An anderer Stelle hat sich durch einen lokal begrenzten totalen Knorpelverlust eine bis an den subchondralen Knochen reichende Zyste ausgebildet, welche mit bindegewebigem Ersatz ausgefüllt ist, der aus dem Markraum hervorquillt (Abb. 35). Die in Abbildung 36 erkennbare Zyste ist offenbar aus einem Knorpeldefekt an dieser Stelle hervorgegangen und

mit fibrösem Material aus dem Markraum ausgefüllt, das die defekte artikulierende Oberfläche ersetzen soll. Das Ersatzgewebe differenziert sich u.U. zu Faserknorpel (Abb. 37).

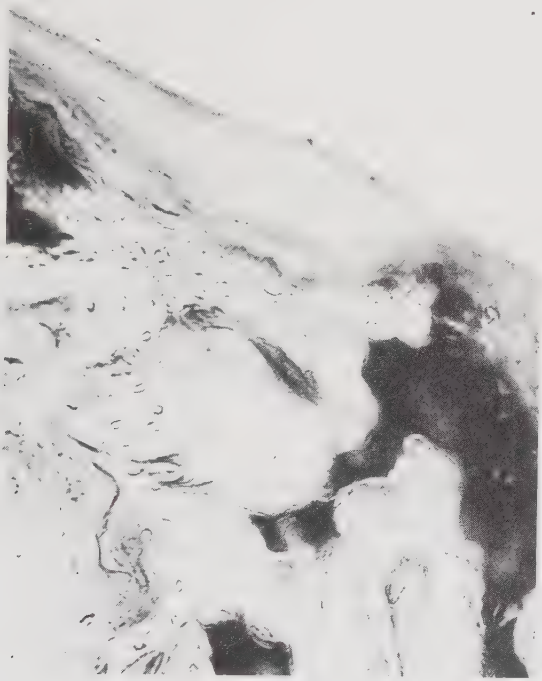


Abbildung 37: Femuralknorpel der Ratte 19 Wochen nach intraartikulärer Applikation von 4x1,0 mg Phenylbutazon. Bindegewebiges Regenerat über einem Knorpeldefekt differenziert sich zu Faserknorpel.
Färbung: Toluidinblau
Topographische Lokalisation B III
Abbildungsmaßstab 265:1

Diese degenerativen Erscheinungen wurden sowohl nach Knorpelschädigung durch Natriummonojodacetat als auch infolge der lokalen Applikation von Indometacin und Phenylbutazon beobachtet. Hervorzuheben ist, daß bei unseren Modellarthrosen an der Ratte die schwersten Degenerationen im Bereich des Patellofemuralknorpels nachzuweisen sind, während am Tibiofemuralknorpel unter gleichen Bedingungen weniger schwerwiegende Alterationen auftreten.

3.1.2. Das histomorphologische Erscheinungsbild des Synovialgewebes der Ratte.

In vielfältigen tierexperimentellen Studien unserer Arbeitsgruppe konnte demonstriert werden, daß sich durch intraartikuläre Applikation der bindegewebsinhibitorischen Substanz Natriummonojodacetat degenerative Knorpelveränderungen induzieren lassen, die in Progredienz und Intensität der Humanarthrose vergleichbar sind, jedoch in einem überschaubaren Zeitraum von drei bis vier Monaten ablaufen. Am arthrotischen Geschehen ist auch das Synovialgewebe beteiligt, welches einerseits die nutritive Versorgung des Gelenkknorpels und die Viskosität und Zusammensetzung der Synovia reguliert, andererseits aber auch den Knorpelabriebprodukten bei degenerativen Gelenkprozessen ausgesetzt ist. Je nach Pathogenität dieser Knorpeldegenerate kommt es an der Synovialis zu histologisch manifestierbaren Reaktionen, die den weiteren Verlauf der Arthrose mit beeinflussen können. Erstmalig haben wir im Rahmen des von KALBHEN entwickelten biochemisch induzierten Arthrosemodells diese histopathologische Diagnose an der Synovialis gestellt und in die Bewertung und Beurteilung der Modellarthrose eingebracht.

Die geringe Größe der Kniegelenke von Ratten erlaubte uns die Entwicklung eines Konzepts zur histologischen Untersuchung des gesamten Synovialgelenkes ohne vorherige Präparation und Zerteilung in verschiedene Segmente. Dies ermöglicht es, histopathologische Alterationen an Gelenkknorpel und Synovialgewebe eines histologischen Schnittes mit definierbarer topographischer Lokalisation im Gelenk zu demonstrieren und diese im Rahmen der Pathogenese der Modellarthrose zueinander in Beziehung zu setzen.

3.1.2.1. Gesundes Synovialgewebe. Bevor wir in den folgenden Abschnitten die pathomorphologischen Befunde am Kniegelenk der Ratte nach lokaler Einwirkung verschiedener Wirkstoffe demonstrieren, gehen wir zunächst auf die histomorphologische Struktur des Synovialgewebes von unbehandelten Tieren ein.

Als Kontrollen zu den vorliegenden Untersuchungen wurden die kontralateralen Kniegelenke zu den behandelten herangezogen. Im folgenden wird anhand von Mikrophotographien die Morphologie des Synovialgewebes der Gelenkbereiche vorgestellt, die zur Examination der Versuchsserien herangezogen worden sind.

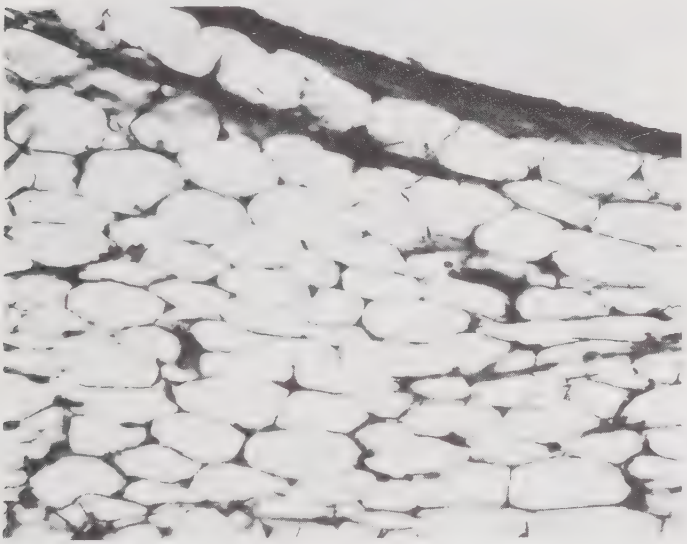


Abbildung 38: Synovialgewebe vom adipösen Typ aus dem infrapatellaren Fettkörper eines gesunden Kniegelenks der Ratte. Die Intima synovialis ist dem subsynoviozytischen Fettgewebe unmittelbar aufgelagert. Im Fettgewebe befinden sich zahlreiche Kapillaren.
Färbung: Masson's Trichrome nach Goldner
Topographische Lokalisation 6 II
Abbildungsmaßstab 265:1

Abbildung 38 zeigt Synovialgewebe aus dem zentralen Teil des infrapatellaren Fettkörpers. Die Intima synovialis grenzt unmittelbar an das darunterliegende Fettgewebe. Die langgestreckten Synoviozyten bilden eine einschichtige Intima aus (Abb. 39).

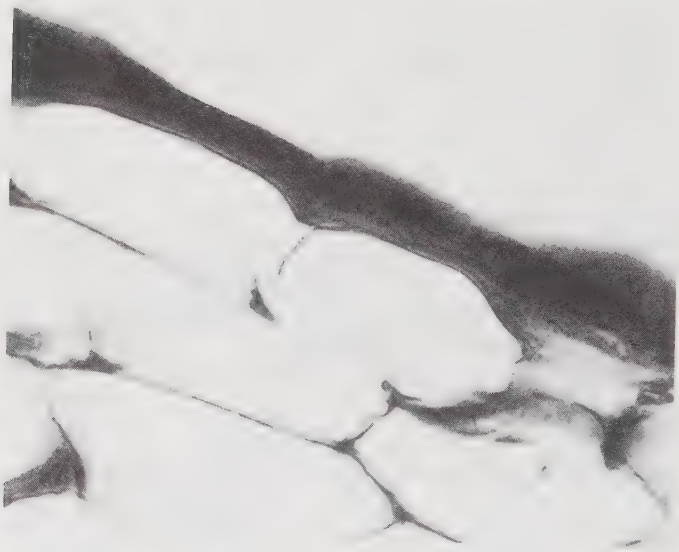


Abbildung 39: Die dem adipösen subsynoviozytischen Gewebe aufgelagerte Intima synovialis besteht aus einer einzelligen Synoviozytenschicht.
Färbung: HE
Topographische Lokalisation 6 II
Abbildungsmaßstab 1050:1

An der Apex patellae bzw. der Basis des Meniscus verbreitert sich das fibröse subsynoviozytische Gewebe und grenzt das Fettgewebe von der Intima synovialis ab (Abb. 40). Langgestreckte Synoviozyten bilden in diesen Bereichen eine ein- bis zweischichtige Intima.

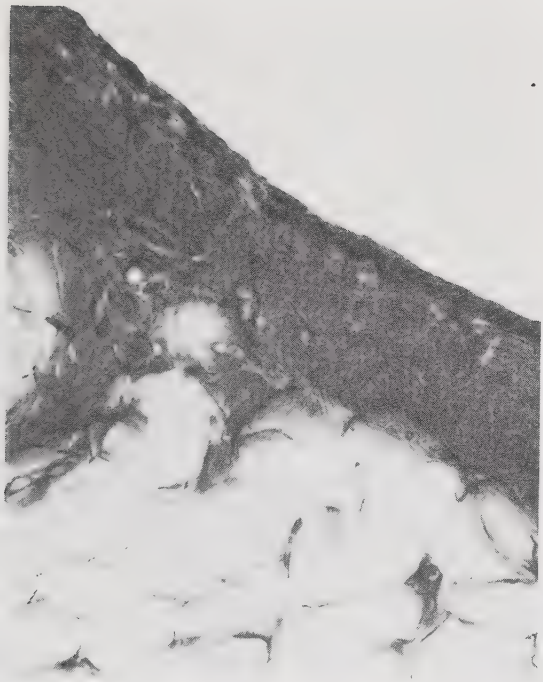


Abbildung 40: Corpus adiposum infrapatellare eines unbehandelten Kniegelenks der Ratte. An der Basis des Meniscus verbreitert sich das fibröse subsynoviozytische Gewebe. Ovoid geformte Deckzellen bilden eine ein- bis zweischichtige Intima.
Färbung: HE
Topographische Lokalisation 7 II
Abbildungsmaßstab 420:1

An der medialen bzw. lateralen Seite geht das infrapatellare Fettgewebe allmählich in fibröses Kapselgewebe über (vgl. Abb. 12). Das Synovialgewebe vom fibrösen Typ besitzt eine Intima aus nur wenigen langgestreckten Synoviozyten (Abb. 41). Die subsynoviozytischen Blutgefäße sind in die Faserstruktur der Gewebegrundsubstanz eingebettet.

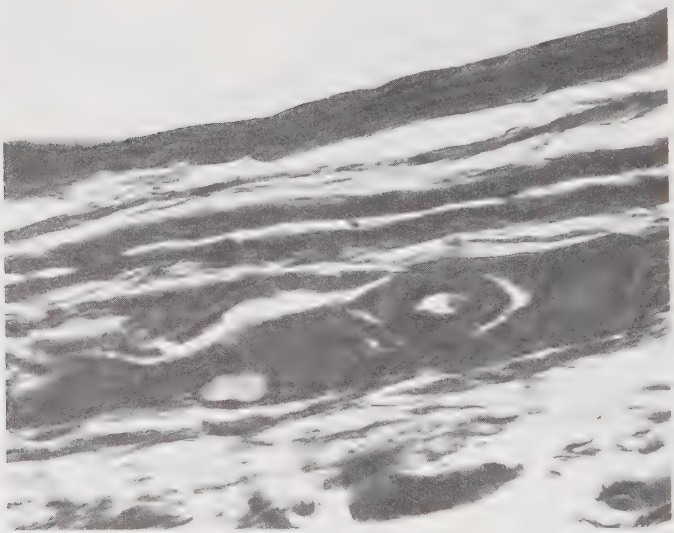


Abbildung 41: Mediale Seite des infrapatellaren Fettkörpers eines unbehandelten Rattenkniegelenks mit Synovialis vom fibrösen Typ. Gefäße sind in die kollagenhaltige Faserstruktur eingebettet. Die Intima wird nur von wenigen langgestreckten und auseinanderliegenden Synoviozyten gebildet.
Färbung: HE
Topographische Lokalisation 6 III
Abbildungsmaßstab 420:1

3.1.2.2. Histomorphologische Alterationen des Synovialgewebes in verschiedenen Stadien einer durch Natriummonojodacetat induzierten Modellarthrose an der Ratte. In einer Verlaufsstudie, in der eine durch intraartikuläre Applikation von 1,0 mg Natriummonojodacetat ausgelöste Kniegelenkdegeneration über 17 Wochen beobachtet wurde, sind vor allem die histologischen Alterationen des Synovialgewebes untersucht worden. Die von uns am Knorpelgewebe nach intraartikulärer Applikation von Natriummonojodacetat erzielten degenerativen Prozesse, die in Verlauf und Pathomorphologie der menschlichen Gonarthrose recht gut vergleichbar sind, lassen vermuten, daß sich auch das Synovialgewebe am arthrotischen Geschehen im Sinne der bei der Arthrosis deformans auftretenden entzündlichen "aktivierten" Phasen beteiligt. In dieser Verlaufsstudie ist die Modellarthrose bei allen Tiergruppen auf gleiche Weise ausgelöst worden. Es wurde dann nach jeweils 9, 16, 23, 30 und 37 Tagen sowie nach 17 Wochen eine Gruppe mit je sechs Tieren getötet, die Kniegelenke freipräpariert und in der oben geschilderten Weise für die Histologie aufgearbeitet. Die im folgenden gezeigten Mikrophotographien stehen beispielhaft für die bei der Auswertung der histologischen Präparate diagnostizierten Befunde, die im Text referiert werden.

9 Tage nach zweimaliger intraartikulärer Injektion von 1,0 mg Natriummonojodacetat zeigen die Synoviozyten des Synovialgewebes vom adipösen Typ eine auffällige Hyperplasie, die von der Basis des Meniscus bis hin zur Patella im Ausmaß abnimmt (Abb. 42 und 43). Eine Organisation der Synoviozyten im Sinne des "Palisading" konnte nicht beobachtet werden. Gelegentlich trennt eine deutliche fibröse Gewebeschicht die Intima synovialis von dem darunterliegenden Fettgewebe. Das fibröse Gewebe enthält eine vermehrte Anzahl Fibrozyten (Abb. 44). Die Hypertrophie der Synoviozyten ist von mittlerem Ausmaß.

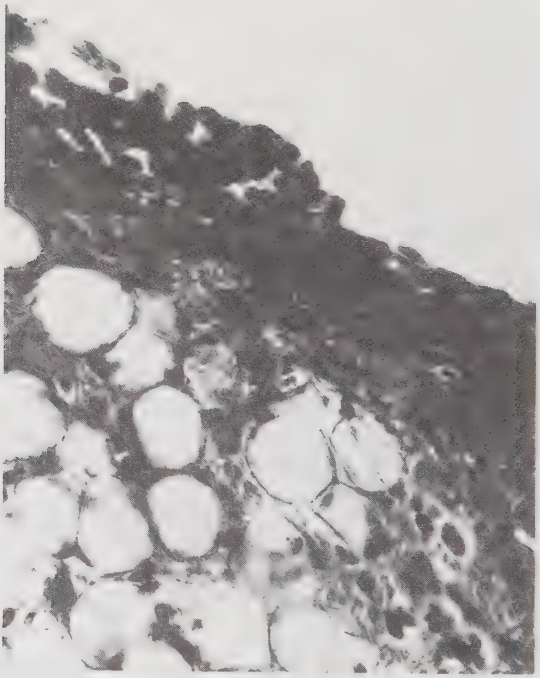


Abbildung 42: Corpus adiposum infrapatellare vom Rattenkniegelenk 9 Tage nach intraartikulärer Applikation von 1,0 mg Natriummonojodacetat. Auffällige Hyperplasie der Intima synovialis. Das subsynoviozytische Gewebe enthält eine vermehrte Anzahl von Fibroblasten und einige Histiozyten.
Färbung: Masson's Trichrome nach Goldner
Topographische Lokalisation II 6
Abbildungsmaßstab 420:1

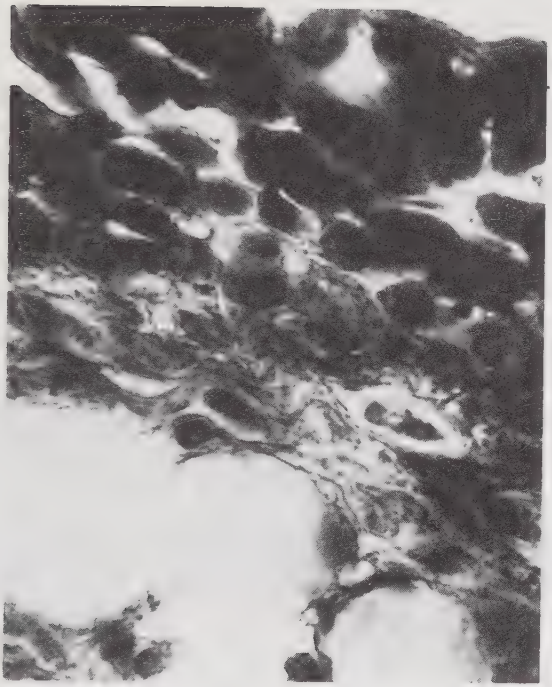


Abbildung 43: Ausschnitt aus Abbildung 42. Hypertrophie der Synoviozyten von mittlerem Ausmaß.
Färbung: Masson's Trichrome nach Goldner
Topographische Lokalisation II 6
Abbildungsmaßstab 1050:1

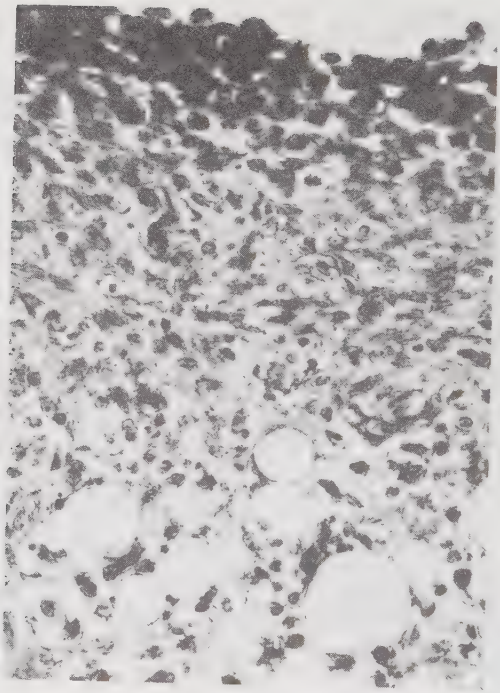


Abbildung 44: Synovialgewebe des infrapatellaren Fettkörpers vom Kniegelenk der Ratte 9 Tage nach intraartikulärer Applikation von 1,0 mg Natriummonojodacetat. Deutliche Hypertrophie der Intima synovialis und vermehrte Anzahl von Fibrozyten und Fibroblasten, vereinzelt auch Histiozyten im subsynoviozytischen Gewebe.
Färbung: Masson's Trichrome nach Goldner
Topographische Lokalisation II 6
Abbildungsmaßstab 420:1

In größerer Distanz zur Intima synovialis kommen Gefäße von imponierender Größe zur Darstellung (Abb. 45), Hyperämie ist jedoch nicht auffallend.

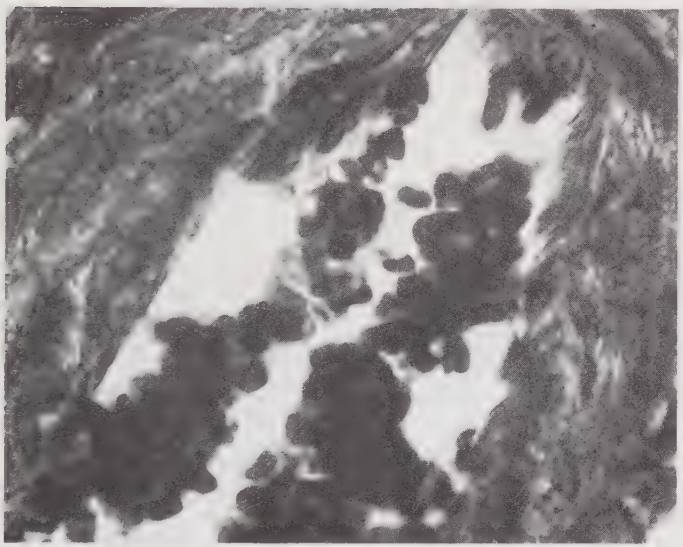


Abbildung 45: Blutgefäß im tieferen subsynoviozytischen Gewebe des infrapatellaren Fettkörpers. (Arthroseauslösung durch intraartikuläre Applikation von 2x1,0 mg Natriummonojodacetat, Versuchsdauer 9 Tage.)
Färbung: Masson's Trichrome nach Goldner
Topographische Lokalisation II 6
Abbildungsmaßstab 1050:1

Die Chondrozyten des Femurknorpels erscheinen nicht pathologisch verändert. In einem Präparat konnten polymorphonukleäre spheroide Zellen auf der Superfizialzone des Femurknorpels zur Darstellung gebracht werden (Abb. 46). Die Chondrozyten zeigen selbst noch keine histopathologischen Alterationen.

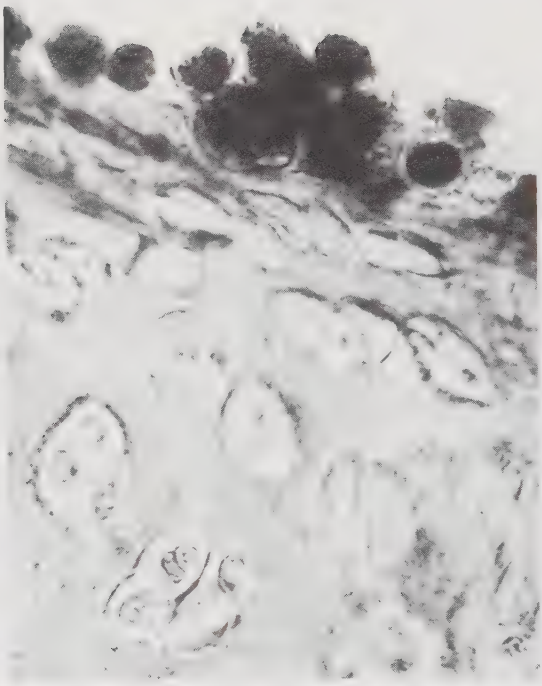


Abbildung 46: Tibiofemuralknorpel der Ratte 9 Tage nach intraartikulärer Applikation von 2x1,0 mg Natriummonojodacetat mit Auflagerung von polymorphonukleären spheroiden Zellen.
Färbung: Masson's Trichrome nach Goldner
Topographische Lokalisation C_F I
Abbildungsmaßstab 1050:1

Auf dem Tibiaknorpel ist eine ein- bis zweizellige Synoviozytenschicht zu beobachten, unter der sich vom Rand her eine Differenzierung des Knorpelgewebes in Bindegewebe von fibröser Grundstruktur vollzieht (Abb. 47). Es ist möglich, daß sich in diesem Stadium erste Alterationen ausmachen

lassen, die an den Rändern der Kondylen zu einer von Synovialgewebe induzierten Osteophytenbildung führt. Auch in anderen Individuen konnte eine bindegewebige Auflagerung in der Art des Pannus auf dem Femurotibialknorpel gezeigt werden (Abb. 48).

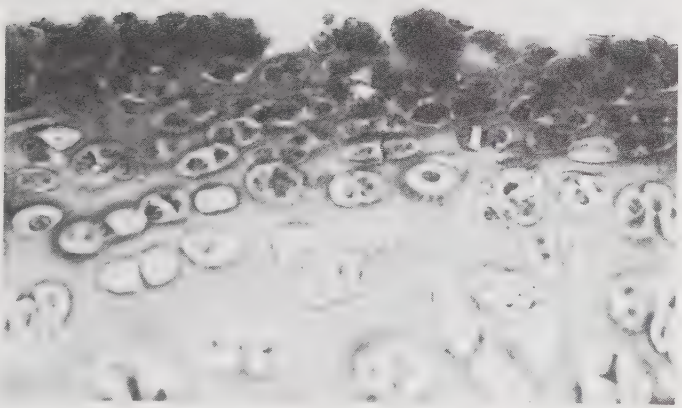


Abbildung 47: Femurotibialknorpel der Ratte mit Auflagerung einer Synoviozytenschicht 9 Tage nach zweimaliger intraartikulärer Applikation von 1,0 mg Natriummonojodacetat.
Färbung: Masson's Trichrome nach Goldner
Topographische Lokalisation C_T I
Abbildungsmaßstab 420:1

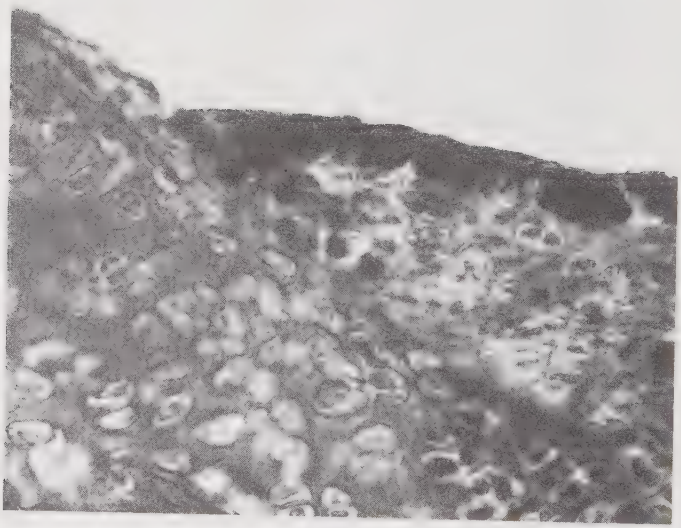


Abbildung 48: Femurotibialknorpel der Ratte mit bindegewebiger Auflagerung, die ihren Ursprung vom Synovialgewebe nimmt. (Arthroseauslösung durch intraartikuläre Applikation von 2x1,0 mg Natriummonojodacetat, Versuchsdauer 9 Tage.)
Färbung: Masson's Trichrome nach Goldner
Topographische Lokalisation C_T I
Abbildungsmaßstab 420:1

Abbildung 49 zeigt die Invasion von Synoviozyten in den Tibiaknorpel. Es sind teilweise intakte Chondrozyten zu beobachten, teilweise sind Knorpelzellen bereits verdämmert. Auch am Übergang vom Patellarknorpel zum Synovialgewebe des infrapatellaren Fettkörpers sind Synoviozyten in der Superfizialzone zur Darstellung zu bringen (Abb. 50 und 51).

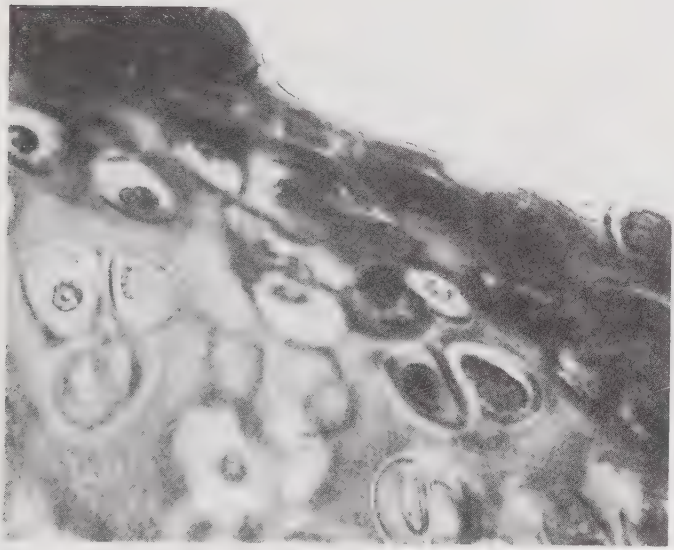


Abbildung 49: Femurotibialknorpel der Ratte 9 Tage nach intraartikulärer Applikation von 1,0 mg Natriummonojodacetat. Invasion von Synoviozyten in die Tangentialschicht.
Färbung: Masson's Trichrome nach Goldner
Topographische Lokalisation C_T I
Abbildungsmaßstab 1050:1

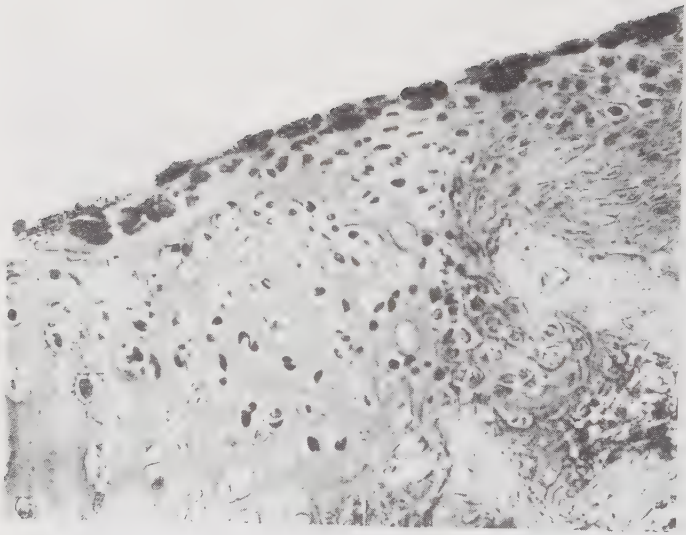


Abbildung 50: Femuropatellarknorpel der Ratte 9 Tage nach Arthroseauslösung durch intraartikuläre Applikation von 1,0 mg Natriummonojodacetat. Am Übergang des Knorpelgewebes in die Synovialis des Corpus adiposum infrapatellare sind Synoviozyten in die Tangentialschicht eingelagert.
Färbung: Masson's Trichrome nach Goldner
Topographische Lokalisation II 4/5
Abbildungsmaßstab 265:1

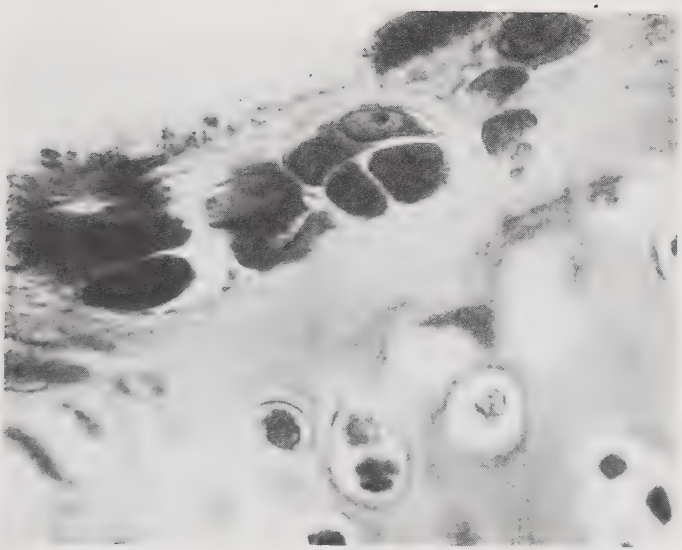


Abbildung 51: Ausschnitt aus Abbildung 50 in höherem Abbildungsmaßstab.
Färbung: Masson's Trichrome nach Goldner
Topographische Lokalisation II 4/5
Abbildungsmaßstab 1050:1

Villi treten in diesem Stadium selten auf. Meist lassen sie sich im Bereich der ventralen meniscotibialen Umschlagsfalte nachweisen. Diese Zotten besitzen eine Intima synovialis mit auffälliger Synoviozytenhyperplasie (Abb. 52).

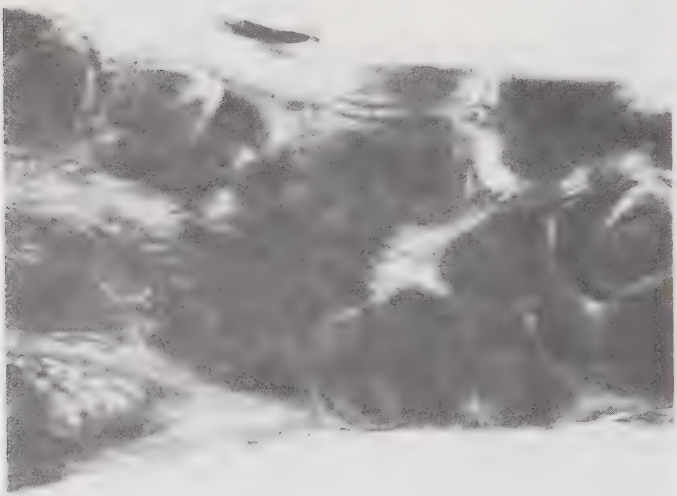


Abbildung 52: Synovialgewebe vom Kniegelenk der Ratte 9 Tage nach Arthroseinduzierung durch intraartikuläre Applikation von 1,0 mg Natriummonojodacetat. Synovialzotte mit auffälliger Synoviozytenhyperplasie.
Färbung: Masson's Trichrome nach Goldner
Topographische Lokalisation II 3
Abbildungsmaßstab 1050:1

Die Irritationen des Synovialgewebes, die nach neun Tagen der durch Natriummonojodacetat ausgelösten Modellarthrose auftreten, können nicht als deutliche entzündliche Reaktion interpretiert werden. Extravasate von Entzündungszellen sind in dieser Versuchsserie nicht beobachtet worden.

Das synoviale Bindegewebe reagiert auf die durch Natriummonojodacetat gesetzte Noxe lediglich mit Zellhyperplasie und -hypertrophie.

Abbildung 53: Infrapatellarer Fettkörper der Ratte 16 Tage nach intraartikulärer Applikation von 1,0 mg Natriummonojodacetat. Das subsynoviozytische Gewebe ist auffallend fibrosiert und wird von zahlreichen hyperämischen Blutgefäßen versorgt.
Färbung: Masson's Trichrome nach Goldner
Topographische Lokalisation II 6
Abbildungsmaßstab 420:1

Der infrapatellare Fettkörper ist nach 16 Tagen der durch intraartikuläre Applikation von Natriummonojodacetat ausgelösten Modellarthrose durch eine breite Schicht aus fibrösem Gewebe von der Intima synovialis getrennt. Unter der Intima, die aus zumeist zwei bis drei Synoviozytenreihen besteht, ist das fibröse subsynoviozytische Gewebe von zahlreichen hyper-

ämischen Blutgefäßen durchzogen (Abb. 53 und 54). An einigen Stellen sind diffuse Blutungen von imponierendem Ausmaß im fibrösen Gewebe der subsynoviozytischen Zone zu beobachten (Abb. 55). Eine perivaskuläre Infiltration von entzündlichen Zellen ist in diesen Bereichen des Synovialgewebes jedoch nicht beobachtet worden.

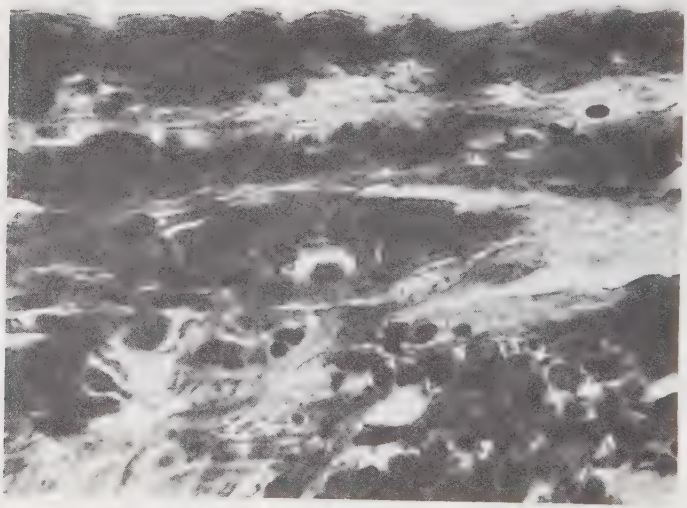


Abbildung 54: Ausschnitt aus Abbildung 53.
Färbung: Masson's Trichrome nach Goldner
Topographische Lokalisation II 6
Abbildungsmaßstab 1050:1

Abbildung 55: Im subsynoviozytischen Gewebe zeigen sich diffuse Blutungen in unmittelbarer Nähe zur Gelenkhöhle. (Arthroseauslösung durch intraartikuläre Applikation von 1,0 mg Natriummonojodacetat, Versuchsdauer 16 Tage.)
Färbung: Masson's Trichrome nach Goldner
Topographische Lokalisation II 6
Abbildungsmaßstab 265:1

An der dorsalen Femurumschlagsfalte zeigen sich hyperämische Blutgefäße mit Exsudat von Blutzellen in das umliegende Gewebe (Abb. 56). Diese Blutzellinfiltrationen können größere Gewebebereiche betreffen.

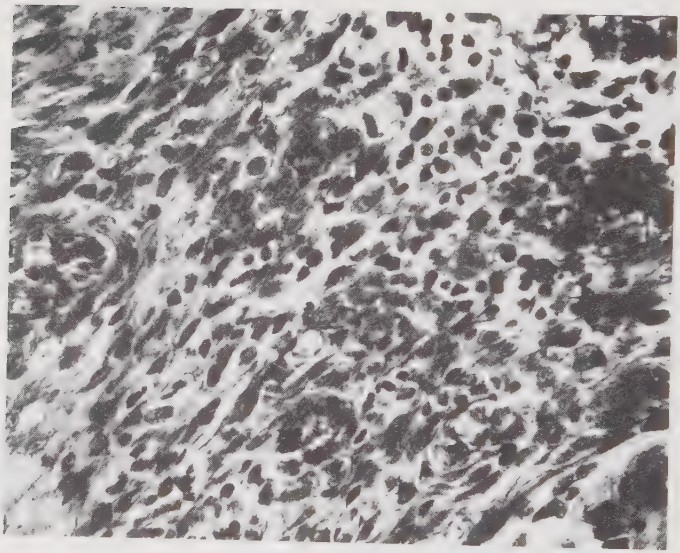


Abbildung 56: Dorsale Femurumschlagsfalte des Kniegelenks der Ratte 16 Tage nach intraartikulärer Applikation des arthroseinduzierenden Agens Natriummonojodacetat. Das Gewebe zeigt eine hyperplastische Reaktion von Bindegewebszellen und Fibroblasten. Die zahlreichen hyperämischen Gefäße sind von einem Exsudat von Blutzellen umgeben.
Färbung: Masson's Trichrome nach Goldner
Topographische Lokalisation II 13
Abbildungsmaßstab 420:1

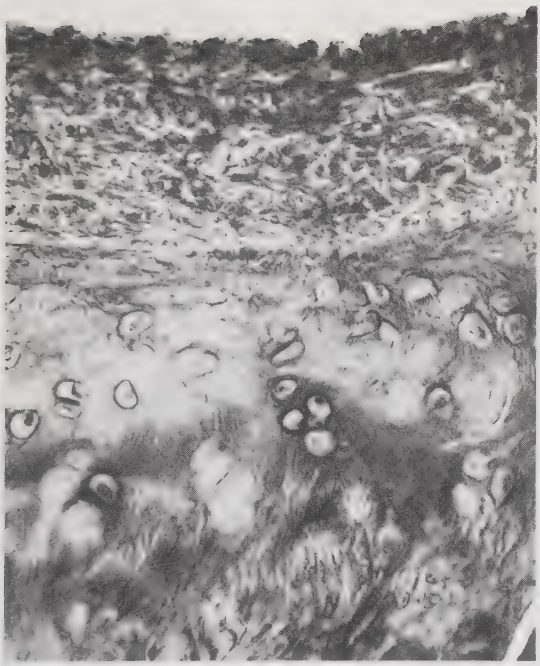


Abbildung 57: Vaskularisiertes Bindegewebe auf dem Femuralknorpel der Ratte, welches vom Synovialgewebe der Kondylenränder ausgeht. (Arthroseauslösung durch intraartikuläre Applikation von 1,0 mg Natriummonojodacetat, Versuchsdauer 16 Tage.)
Färbung: Alcianblau / Kernechtrot
Topographische Lokalisation B III
Abbildungsmaßstab 420:1

Auf dem Femurknorpel (Abb. 57) und Tibiaknorpel (Abb. 58) läßt sich eine bindegewebige Auflagerung erkennen. Der Femurknorpel ist in diesem Stadium von einer vaskularisierten Bindegewebsschicht bedeckt, die

von den Marginalien ausgeht (Abb. 57). Auf dem Tibiaknorpel erkennt man Synoviozyten (Abb. 58), in Abbildung 59 ist das Eindringen von Zellen in die Intermediärzone zu beobachten.

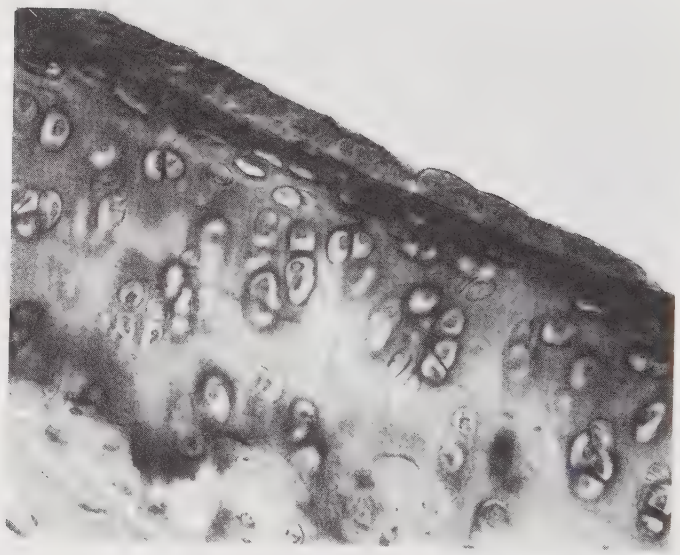


Abbildung 58: Auf den medialen Tibiakondylus vorwachsende Synoviozytenschicht, die vom Synovialgewebe der meniscotibialen Umschlagsfalte ihren Ausgang nimmt. Die Knorpelzellen erscheinen noch nicht pathologisch verändert. (Arthroseauslösung durch intraartikuläre Applikation von 1,0 mg Natriummonojodacetat, Versuchsdauer 16 Tage.)
Färbung: Alcianblau / Kernechtrot
Topographische Lokalisation C_T III
Abbildungsmaßstab 420:1

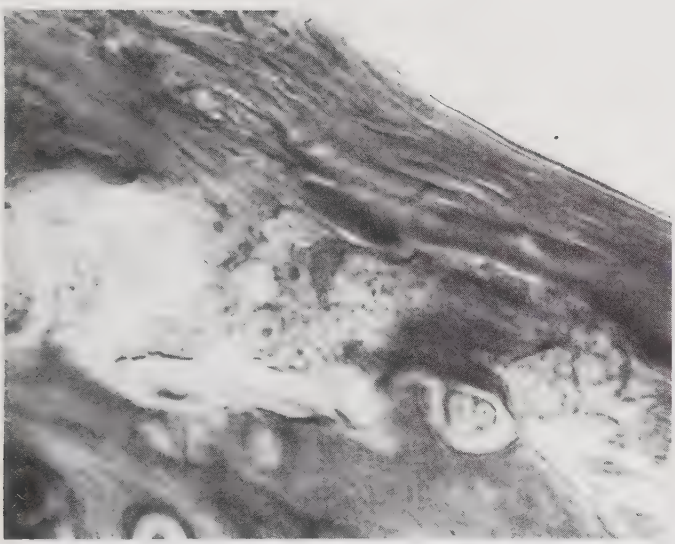


Abbildung 59: Invasion von Zellen unter einem bindegewebigen Pannus, der von den Marginalien ausgehend auf den medialen Tibiakondylus vorwächst. (Arthroseauslösung durch intraartikuläre Applikation von 1,0 mg Natriummonojodacetat, Versuchsdauer 16 Tage.)
Färbung: Alcianblau / Kernechtrot
Topographische Lokalisation C_T III
Abbildungsmaßstab 1050:1

Nach 16 Tagen der durch Natriummonojodacetat induzierten Modellarthrose zeigt sich noch keine generalisierte Entzündungsreaktion des Synovialgewebes, aber lokale Reizzustände mit entzündlicher Symptomatik sind beobachtet worden. Die starke Fibrosierung des subsynoviozytischen Bindegewebes im Bereich des infrapatellaren Fettkörpers ist eine Folge der Bindegewebszellproliferation, wie sie auch bereits nach einer Woche der Modellarthrose auftritt.

Nach 23 Tagen der durch Natriummonojodacetat induzierten Modellarthrose trennt eine breite fibröse Gewebeschicht die Intima synovialis vom darunterliegenden Fettgewebe. Weitlumige Gefäße sind in diesem Stadium auffallend (Abb. 60), während die Intima synovialis eine mittlere Hyperplasie zeigt. In Abbildung 61 kommt eine Kapillare zur Darstellung, die aus dem subsynoviozytischen Gewebe die hyperplastische Intima erreicht. Blutzellen treten in den Gelenkspalt aus (Abb. 62). Perivaskuläre Infiltrate von entzündlichen Zellen sind nicht nachzuweisen.

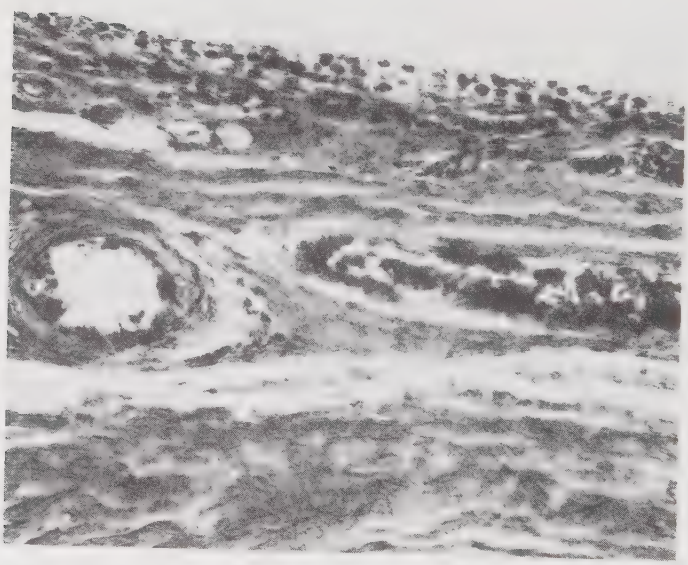


Abbildung 60: Synovialgewebe des Kniegelenks der Ratte. Breite Fibrose des subsynoviozytischen Gewebes über dem Corpus adiposum infrapatellare mit weitlumigen Gefäßen. (Arthroseauslösung durch intraartikuläre Applikation von 1,0 mg Natriummonojodacetat, Versuchsdauer 23 Tage.)
Färbung: Masson's Trichrome nach Goldner
Topographische Lokalisation II 6
Abbildungsmaßstab 265:1

Abbildung 61: Kapillarblutung in den Gelenkspalt. Fibröses subsynoviozytisches Gelenkkapselgewebe des infrapatellaren Fettkörpers der Ratte 23 Tage nach intraartikulärer Applikation von 1,0 mg des arthroseinduzierenden Agens Natriummonojodacetat.
Färbung: Masson's Trichrome nach Goldner
Topographische Lokalisation II 6
Abbildungsmaßstab 420:1

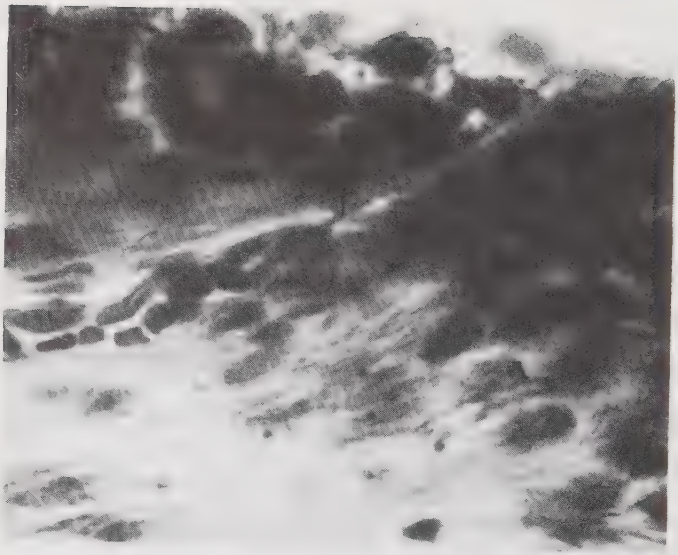


Abbildung 62: Ausschnitt aus Abbildung 61 in höherem Abbildungsmaßstab.
Färbung: Masson's Trichrome nach Goldner
Topographische Lokalisation II 6
Abbildungsmaßstab 1050:1

Über dem infrapatellaren Fettkörper in der Nähe der Basis der Menisci bilden sich Villi aus fibrösem Gewebe aus, die in den Gelenkspalt ragen (Abb. 63). Sie sind mit einer ein- bis zweifachen Synoviozytenschicht bedeckt. Zum Teil umwachsen sie Knorpelsequester (Abb. 64).

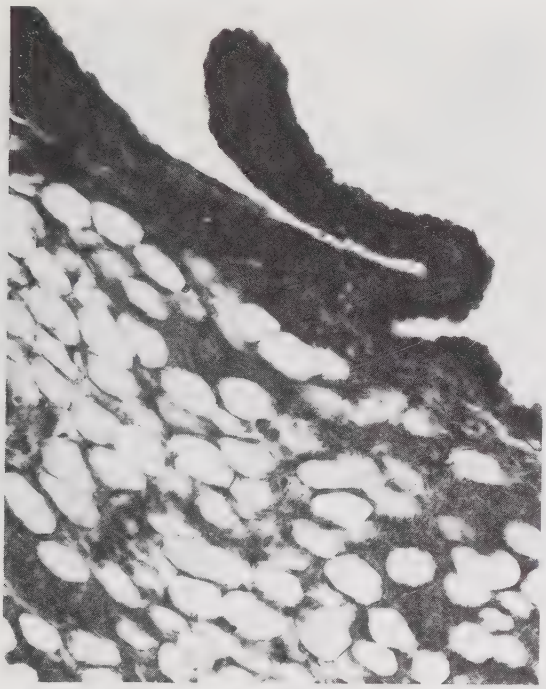


Abbildung 63: Infrapatellarer Fettkörper der Ratte 23 Tage nach Arthroseinduktion durch intraartikuläre Applikation von 1,0 mg Natriummonojodacetat. Kleine fibröse Synovialzotte.
Färbung: HE
Topographische Lokalisation II 6
Abbildungsmaßstab 265:1

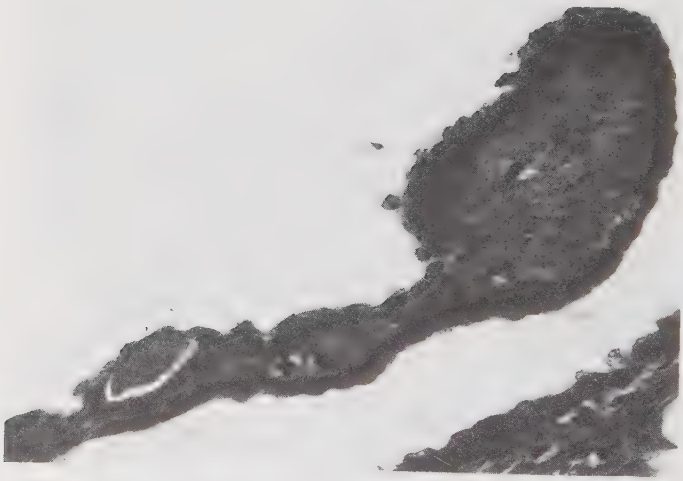


Abbildung 64: Synovialzotte des Corpus adiposum infrapatellare der Ratte mit umwachsenem Knorpelsequester. (Arthroseauslösung durch intraartikuläre Applikation von 1,0 mg Natriummonojodacetat, Versuchsdauer 23 Tage.)
Färbung: HE
Topographische Lokalisation II 6
Abbildungsmaßstab 420:1

Die Abbildungen 65 und 66 zeigen einen freien Gelenkkörper aus Knorpel von imponierender Größe. Im Knorpelgewebe sind zahlreiche Chondrozytencluster mit uneingeschränkter Syntheseleistung zu beobachten.

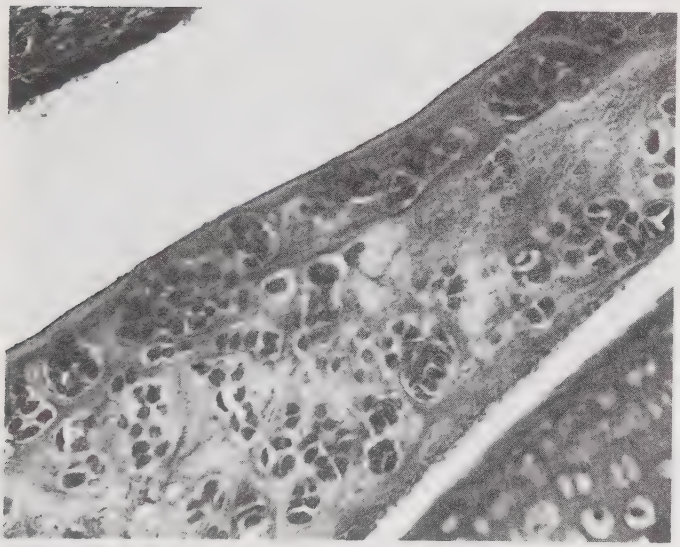


Abbildung 65: Freier Gelenkkörper aus hyalinem Knorpel. Die Oberfläche ist nicht mit Synovialzellen bedeckt. Die Chondrozyten in Gelenkspaltnähe bilden Cluster. (Arthroseauslösung durch intraartikuläre Applikation von 1,0 mg Natriummonojodacetat, Versuchsdauer 23 Tage.)
Färbung: HE
Abbildungsmaßstab 265:1

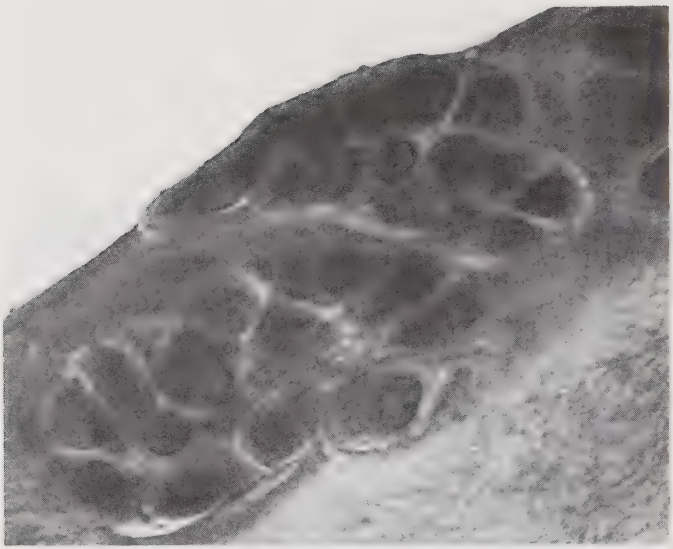


Abbildung 66: Ausschnitt aus Abbildung 65. Chondrozytencluster an der Oberfläche des freien Gelenkkörpers aus hyalinem Knorpelgewebe.
Färbung: HE
Abbildungsmaßstab 1050:1

An der Basis des Meniscus ist eine auffallende Bindegewebsproliferation zu beobachten (Abb. 67). Auf der Seite des infrapatellaren Fettkörpers ist das Synovialgewebe weit auf den Meniscusknorpel vorgedrungen (Abb. 67), die Synoviozytenhyperplasie erreicht mittleres Ausmaß. Dieses proliferierende Bindegewebe füllt auch im subchondralen Bereich Markhöhlen aus. Es ist nicht zu entscheiden, ob diese Gewebsproliferation vom subchondralen Markraum oder aber vom benachbarten Synovialgewebe ihren Ursprung nahm.

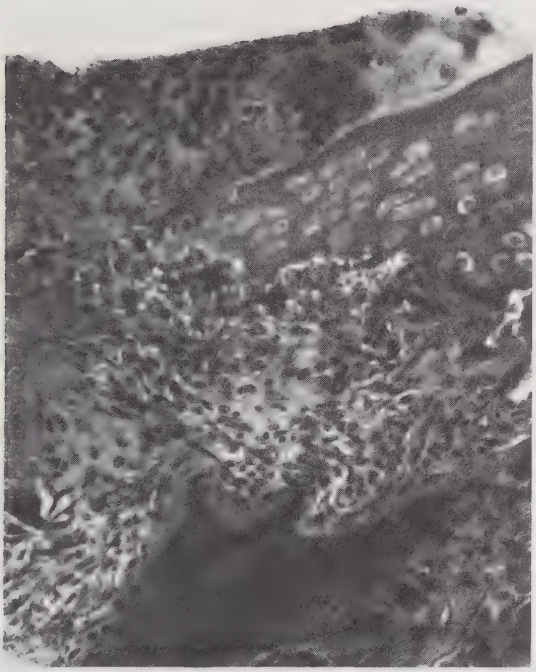


Abbildung 67: Proliferierendes Bindegewebe überwächst und unterminiert den Meniscusknorpel am Übergang zum Corpus adiposum infrapatellare. Das Bindegewebe füllt subchondrale Markhöhlen aus. (Arthroseinduzierung durch intraartikuläre Applikation von 1,0 mg Natriummonojodacetat, Versuchsdauer 23 Tage.)
Färbung: HE
Topographische Lokalisation II 7
Abbildungsmaßstab 265:1

An mehreren Stellen der Femurkondylen sind subchondrale Zellproliferationen zu beobachten (Abb. 68), die sich auch am Tibiaknorpel nachweisen lassen (Abb. 69). Durch diese von innen aus dem subchondralen Bereich vordringende Gewebsproliferation wird die Dicke des Tibiaknorpels an einigen Stellen ganz erheblich verringert (Abb. 70). Abbildung 71

zeigt die proliferierenden Bindegewebszellen in höherem Abbildungsmaßstab. An den Marginalien imponiert der Femurotibialknorpel durch ausgedehnte Bindegewebszellproliferation (Abb. 72), die aber wohl nicht vom Synovialgewebe ausgeht, sondern möglicherweise eine chondroide Metaplasie als auslösende Ursache hat, deren Ursprung nicht genau zu bestimmen ist.

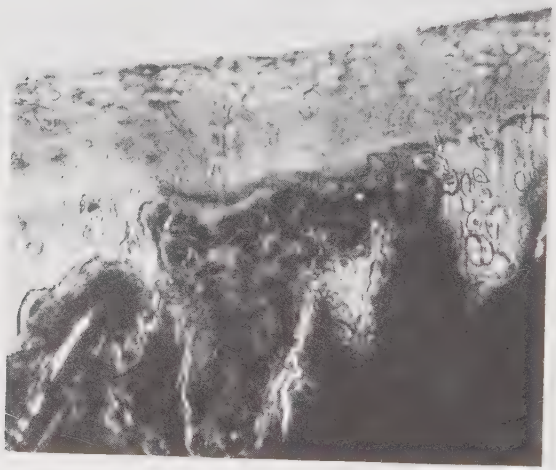


Abbildung 68: Lateraler Femurkondylus der Ratte 23 Tage nach intraartikulärer Applikation von 1,0 mg Natriummonojodacetat. Subchondrale Zellproliferation, welche von der Verkalkungszone bis in das Knochenbälkchen reicht.
Färbung: Masson's Trichrome nach Goldner
Topographische Lokalisation C_F I
Abbildungsmaßstab 265:1

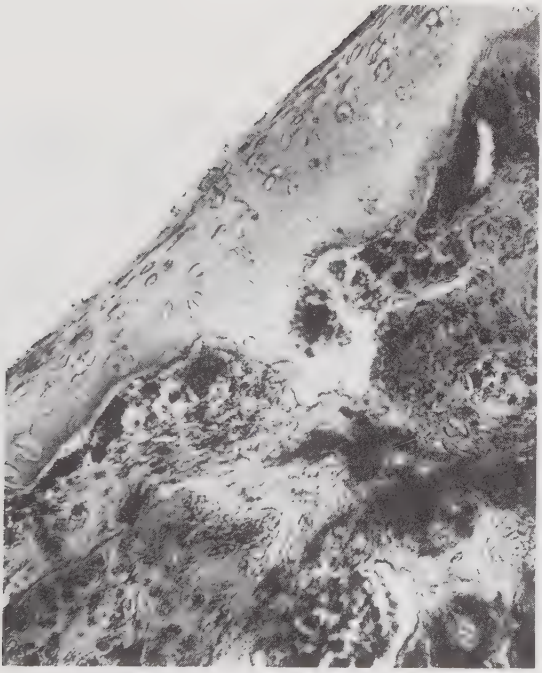


Abbildung 69: Lateraler Tibiakondylus der Ratte. Subchondrale Zellproliferation von Bindegewebszellen. (Arthroseauslösung durch intraartikuläre Applikation von 1,0 mg Natriummonojodacetat, Versuchsdauer 23 Tage.)
Färbung: Masson's Trichrome nach Goldner
Topographische Lokalisation C_T I
Abbildungsmaßstab 265:1

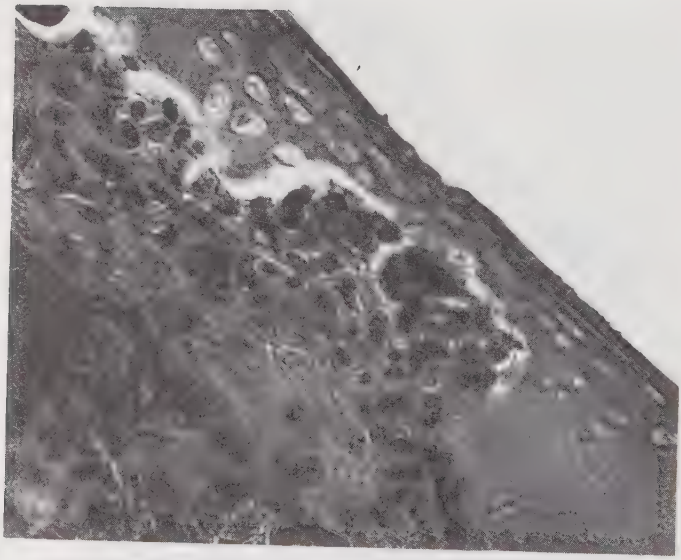


Abbildung 70: Lateraler Tibiakondylus der Ratte. Zellproliferation aus dem subchondralen Markraum. (Arthroseauslösung durch intraartikuläre Applikation von 1,0 mg Natriummonojodacetat, Versuchsdauer 23 Tage.)
Färbung: HE
Topographische Lokalisation C_T I
Abbildungsmaßstab 420:1

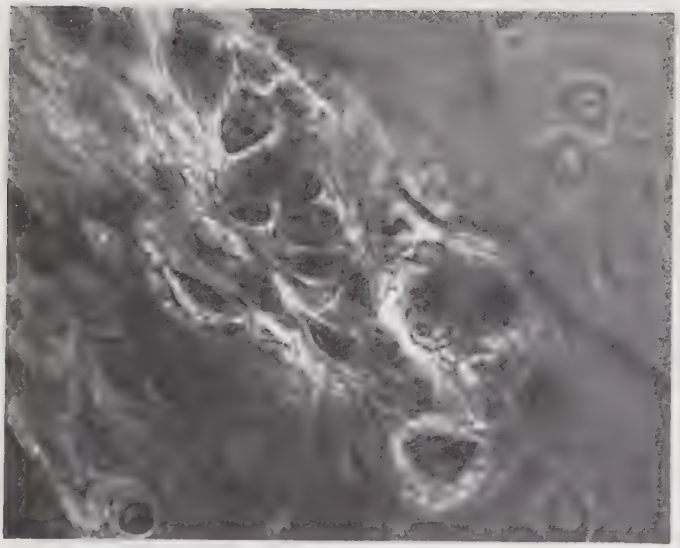


Abbildung 71: Subchondrale bindegewebige Zellproliferation des lateralen Tibiaknorpels der Ratte 23 Tage nach Arthroseauslösung durch intraartikuläre Applikation von 1,0 mg Natriummonojodacetat.
Färbung: HE
Topographische Lokalisation C_T I
Abbildungsmaßstab 1050:1

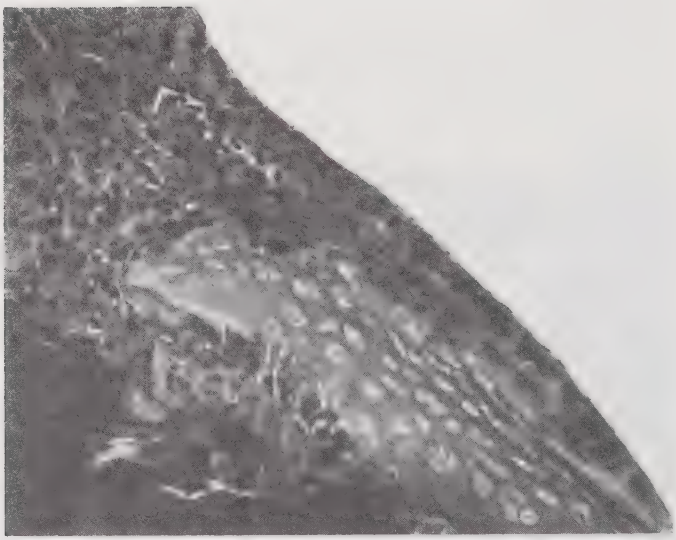


Abbildung 72: Proliferierendes Bindegewebe, welches den Tibiaknorpel unterminiert und vom Rand her bedeckt. (Arthroseauslösung durch intraartikuläre Applikation von 1,0 mg Natriummonojodacetat, Versuchsdauer 23 Tage.)
Färbung: HE
Topographische Lokalisation 10 / C_T I
Abbildungsmaßstab 265:1

Nach 23 Tagen der durch Natriummonojodacetat induzierten Modellarthrose ist im histologischen Bild zum erstenmal Knorpeldetritus bzw. Knorpelsequester nachzuweisen. Auf diese Knorpelabriebprodukte, die mit den degenerativen Prozessen am Gelenkknorpel einhergehen, ist die Reaktion des synovialen Bindegewebes zurückzuführen. Bindegewebsproliferationen an den Kondylenrändern sind ein weiteres auffallendes Merkmal in dieser Phase der Natriummonojodacetat-Modellarthrose.

Nach einer Versuchsdauer von 30 Tagen zeigt sich im wesentlichen das gleiche histologische Bild der synovialen Gewebealterationen, wie sie ausführlich in der Beschreibung der dreiwöchigen Versuchsserien dargestellt wurden. Knorpeldetritus bzw. Knorpelsequester traten in dieser Phase der durch Monojodacetat ausgelösten Gelenkdegeneration häufig in Erscheinung. Abbildung 73 zeigt Knorpelstücke von imponierender Größe, die dem Synovialgewebe aufliegen. Die Knorpelfragmente werden von Bindegewebszellen umwachsen, die den "Fremdkörper" zu resorbieren suchen. Das subsynoviozytische Gewebe bildet eine breite fibröse Schicht aus, die die Intima synovialis von dem Fettgewebe trennt.

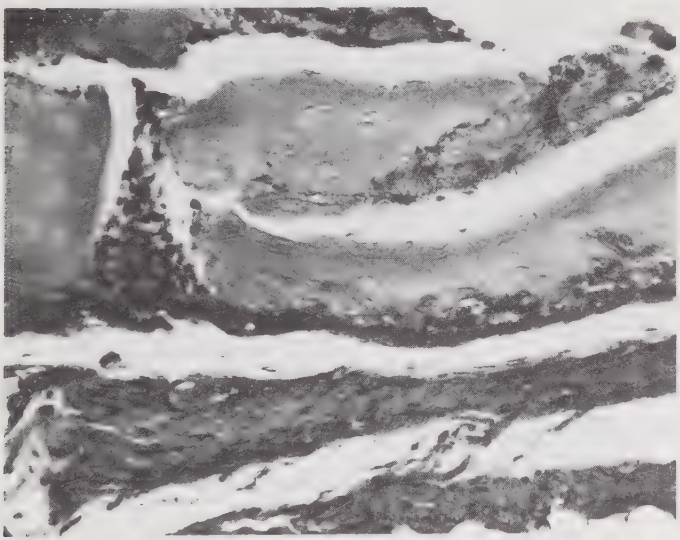


Abbildung 73: Knorpelsequester auf dem Synovialgewebe der Ratte im Bereich der ventralen meniscotibialen Umschlagsfalte. Der Sequester wird von Synovialzellen umwachsen, die den Knorpel zu resorbieren suchen. (Arthroseauslösung durch zweimalige intraartikuläre Applikation von 1,0 mg Natriummonojodacetat, Versuchsdauer 30 Tage.)
Färbung: Masson's Trichrome nach Goldner
Topographische Lokalisation III 10
Abbildungsmaßstab 265:1

Abbildung 74 demonstriert Synovialgewebe vom fibrösen Typ. Während die Synoviozyten in diesem Stadium nicht hypertroph erscheinen, fallen die Fibrozyten des subsynoviozytischen Gewebes durch Hyperplasie und deutliche Größenzunahme auf. Die zunehmende Fibrosierung des subsynoviozytischen Gewebes ist in dieser Phase noch nicht abgeschlossen.

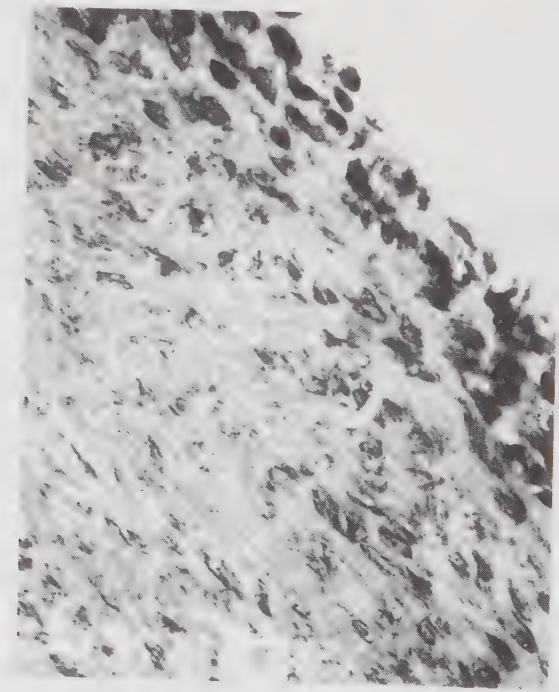


Abbildung 74: Synovialgewebe der Ratte vom fibrösen Typ 30 Tage nach intraartikulärer Applikation von 1,0 mg Natriummonojodacetat. Die Intima synovialis besteht aus einer einzelligen Synoviozytenschicht. Die Deckzellen sind im Gegensatz zum gesunden Synovialgewebe in einer kontinuierlichen Zellreihe angeordnet. Hyperplasie und Hypertrophie der subsynoviozytischen Bindegewebszellen.
Färbung: Masson's Trichrome nach Goldner
Topographische Lokalisation III
Abbildungsmaßstab 420:1

Der artikuläre Knorpel zeigt bereits gravierende Knorpeldestruktionen. In Abbildung 75 wird eine Zone hypertropher Zellproliferation demonstriert, die mit einer Umwandlung der hyalinen Knorpelstruktur einhergeht.

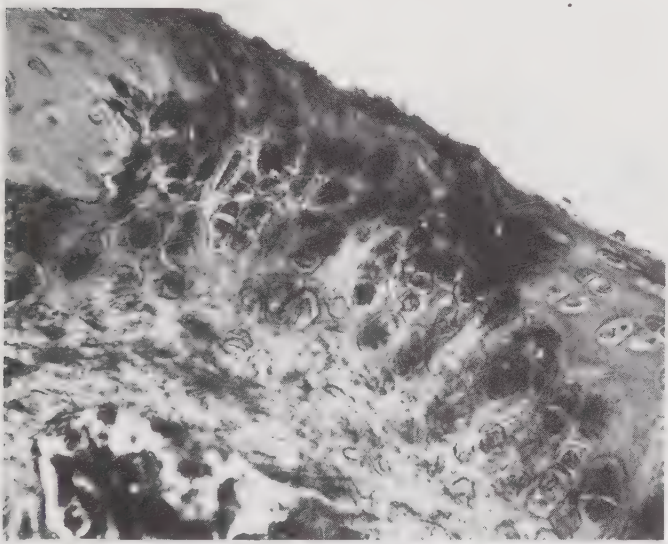


Abbildung 75: Femurotibialknorpel des medialen Kondylus der Ratte 30 Tage nach Arthroseauslösung durch intraartikuläre Applikation von 1,0 mg Natriummonojodacetat. Zellproliferation mit Umwandlung der hyalinen Knorpelstruktur.
Färbung: Masson's Trichrome nach Goldner
Topographische Lokalisation C_T III
Abbildungsmaßstab 420:1

Nach 30 Tagen hat die durch Natriummonojodacetat induzierte Modellarthrose bereits zu deutlichen und gravierenden Knorpeldestruktionen geführt. Als deren Folge sind vermehrt Knorpeldetritus und Knorpelsequester auf oder in der Synovialis zu beobachten. Das subsynoviozytische Gewebe im Bereich des infrapatellaren Fettkörpers ist deutlich fibrosiert.

Nach 37 Tagen Versuchsdauer ist das infrapatellare Synovialgewebe histopathologisch weitgehend unauffällig (Abb. 76). Nur lokal vereinzelt läßt sich eine leichte bis mittlere Hyperplasie der Synoviozyten mit Anzeichen zu einer Organisation im Sinne des "Palisading" nachweisen (Abb. 77).

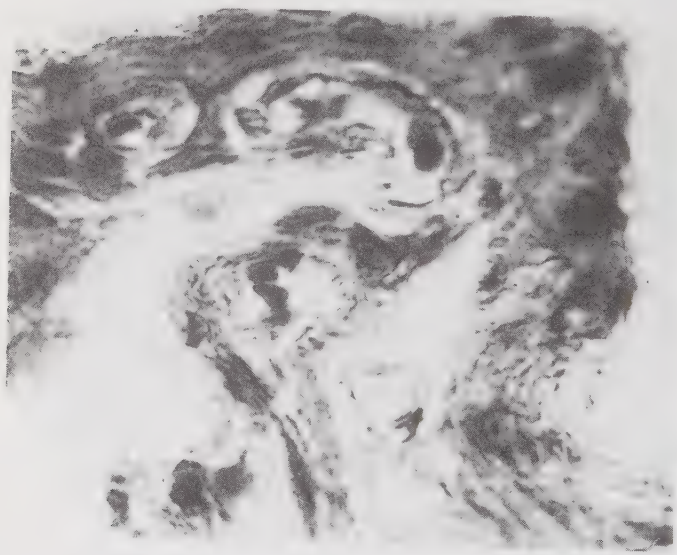


Abbildung 76: Infrapatellares Synovialgewebe der Ratte 37 Tage nach Arthroseauslösung durch intraartikuläre Applikation von 1,0 mg Natriummonojodacetat. Die Synovialis vom fibrösen Typ bildet eine Synovialfalte aus.
Färbung: Masson's Trichrome nach Goldner
Topographische Lokalisation III 6
Abbildungsmaßstab 1050:1

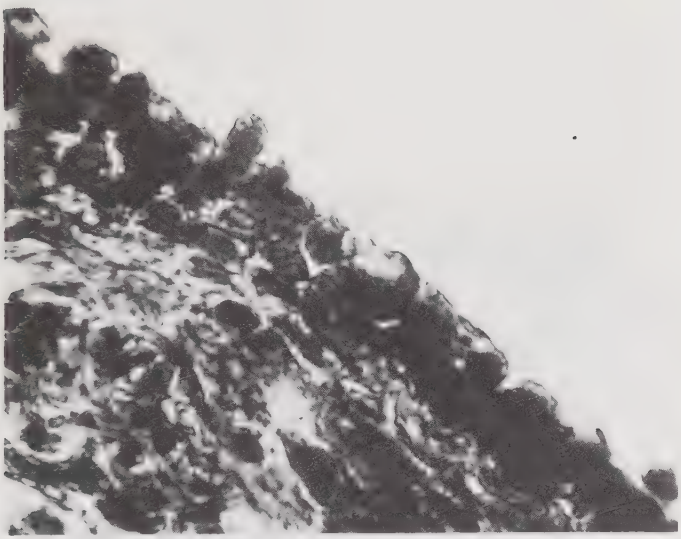


Abbildung 77: Infrapatellares Synovialgewebe der Ratte. Lokale Hyperplasie mit Anzeichen einer Organisation der Synoviozyten im Sinne des "Palisading". (Arthroseauslösung durch intraartikuläre Applikation von 1,0 mg Natriummonojodacetat, Versuchsdauer 37 Tage.)
Färbung: Masson's Trichrome nach Goldner
Topographische Lokalisation III 6
Abbildungsmaßstab 1050:1

Synovialgewebe vom fibrösen Typ besitzt eine Intima synovialis mit polygonalen Synoviozyten, das subsynoviozytische Gewebe ist vaskularisiert, und es lassen sich vereinzelt perivaskuläre Infiltrate zur Darstellung bringen (Abb. 78). Am Übergang des Synovialgewebes zum Patellofemuralknorpel sind größere Blutgefäße zu beobachten (Abb. 79). In Abbildung 80 kommen Gefäße von beachtlicher Größe zur Darstellung, die z.T. hyperämisiert sind, während die Intima synovialis weitgehend normal erscheint. Auffaltungen der Intima sind nur im Synovialgewebe vom fibrösen Typ zu beobachten (Abb. 81).

Abbildung 78: Synovialgewebe der ventralen Femurumschlagsfalte der Ratte 37 Tage nach Arthroseinduzierung durch intraartikuläre Applikation von 1,0 mg Natriummonojodacetat. Hyperämische Gefäße im subsynoviozytischen fibrösen Gewebe.
Färbung: Masson's Trichrome nach Goldner
Topographische Lokalisation III 2
Abbildungsmaßstab 1050:1

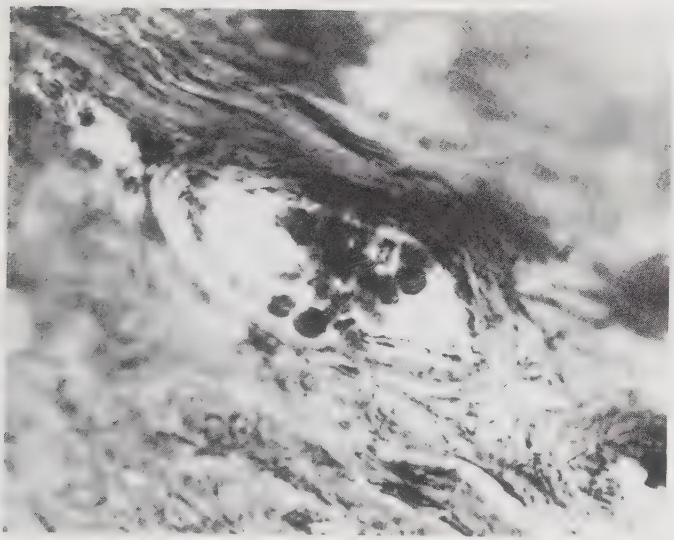


Abbildung 79: Gefäße am Übergang der Synovialis der ventralen Femurumschlagsfalte zum Patellofemuralknorpel. (Arthroseauslösung durch intraartikuläre Applikation von 1,0 mg Natriummonojodacetat, Versuchsdauer 37 Tage.)
Färbung: Masson's Trichrome nach Goldner
Topographische Lokalisation III 1
Abbildungsmaßstab 1050:1

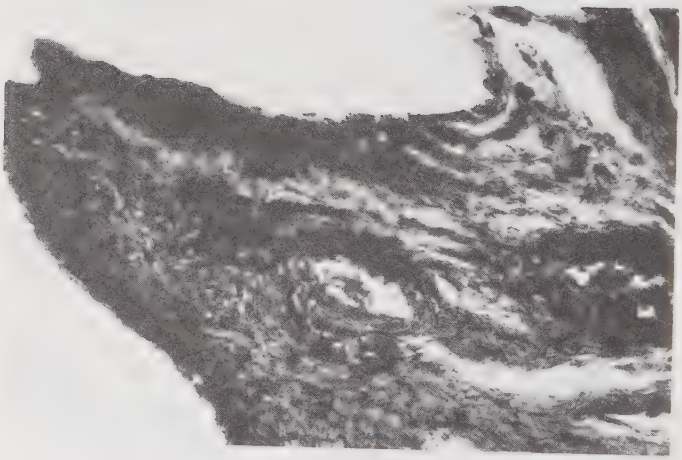


Abbildung 80: Synovialgewebe vom fibrösen Typ der ventralen Femurumschlagsfalte der Ratte 37 Tage nach Arthroseauslösung durch intraartikuläre Applikation von 1,0 mg Natriummonojodacetat mit hyperämischem Blutgefäß im subsynoviozytischen Gewebe.
Färbung: Masson's Trichrome nach Goldner
Topographische Lokalisation III 2
Abbildungsmaßstab 420:1

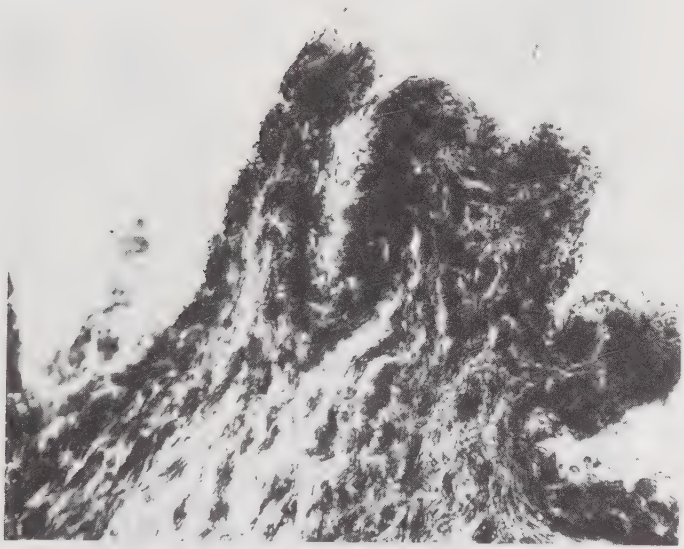


Abbildung 81: Auffaltungen der Synovialis vom fibrösen Typ an der ventralen Femurumschlagsfalte. (Arthroseauslösung durch intraartikuläre Applikation von 1,0 mg Natriummonojodacetat, Versuchsdauer 37 Tage.)
Färbung: Masson's Trichrome nach Goldner
Topographische Lokalisation III 2
Abbildungsmaßstab 420:1

Gelegentlich wird Knorpeldetritus im Synovialgewebe beobachtet (Abb. 82). Abbildung 83 zeigt einen freien Gelenkkörper aus Knorpelgewebe.

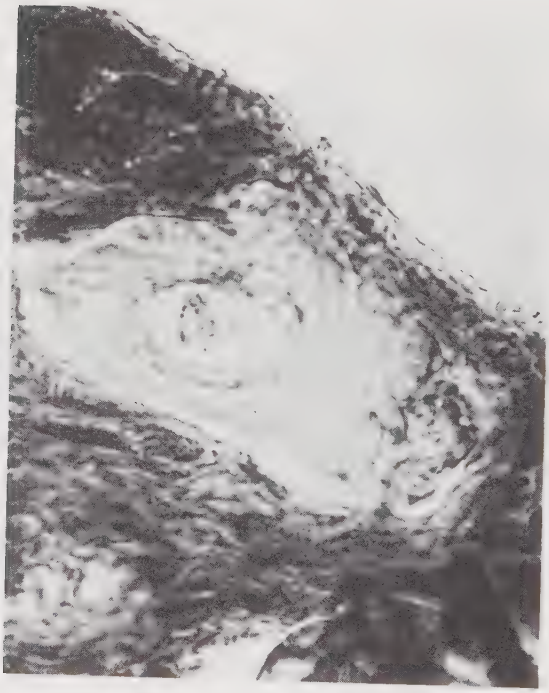


Abbildung 82: Synovialgewebe der Ratte an der Basis des Meniscus. Das Knorpelstück wird vom Bindegewebe umwachsen und resorbiert. (Arthroseauslösung durch intraartikuläre Applikation von 1,0 mg Natriummonojodacetat, Versuchsdauer 37 Tage.)
Färbung: Masson's Trichrome nach Goldner
Topographische Lokalisation III 7
Abbildungsmaßstab 1050:1

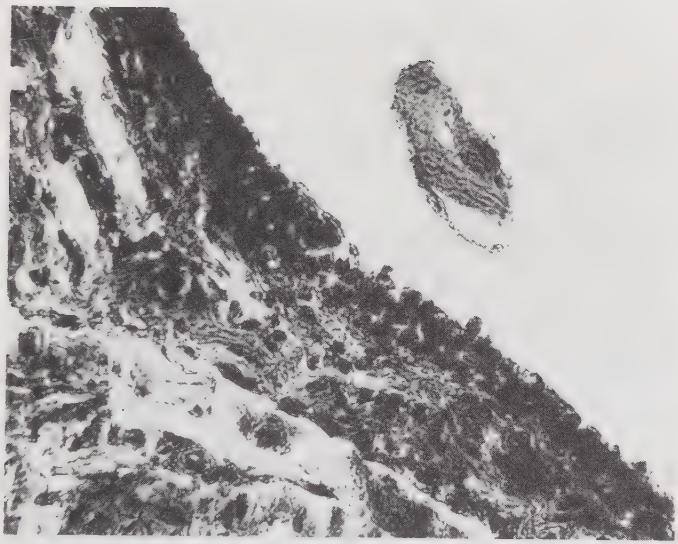


Abbildung 83: Synovialgewebe der Ratte an der ventralen meniscotibialen Umschlagsfalte 37 Tage nach Arthroseauslösung durch intraartikuläre Applikation von 1,0 mg Natriummonojodacetat. Die Intima besteht aus einer drei- bis vierzelligen Synoviozytenschicht. Im Gelenkspalt kommt ein freier Gelenkkörper aus Knorpelgewebe zur Darstellung.
Färbung: Masson's Trichrome nach Goldner
Topographische Lokalisation III 10
Abbildungsmaßstab 420:1

An den Randzonen der Femurkondylen kann vaskularisiertes Synovialgewebe im Femurknorpel nachgewiesen werden, welches sich bis auf die Knochenbälkchen der subchondralen Knochenlamelle ausdehnt (Abb. 84).

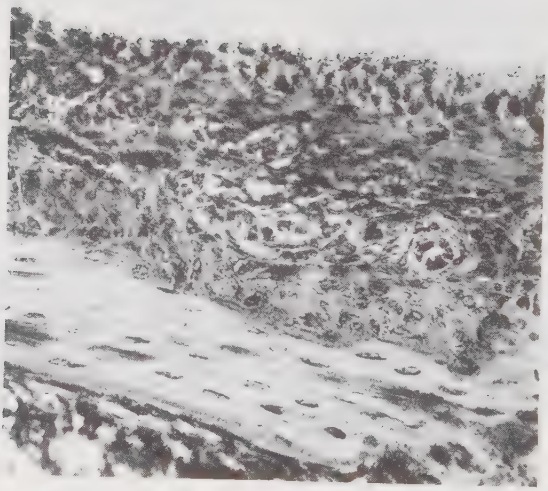


Abbildung 84: Medialer Femurkondylus der Ratte 37 Tage nach Arthroseauslösung durch intraartikuläre Applikation von 1,0 mg Natriummonojodacetat. Vaskularisiertes Synovialgewebe wächst in den Knorpel ein.
Färbung: Masson's Trichrome nach Goldner
Topographische Lokalisation B III
Abbildungsmaßstab 265:1

Gleichzeitig zeigt der Femuropatellarknorpel auffällige Knorpeldestruktionen, lokale Defekte sind mit bindegewebigem Ersatz ausgefüllt (Abb. 85). Abbildung 86 bringt eine Zyste im subchondralen Bereich des Femurs zur Darstellung. Dieser Hohlraum ist teilweise mit zellreichem, aus dem Markraum proliferierenden Gewebe angefüllt.

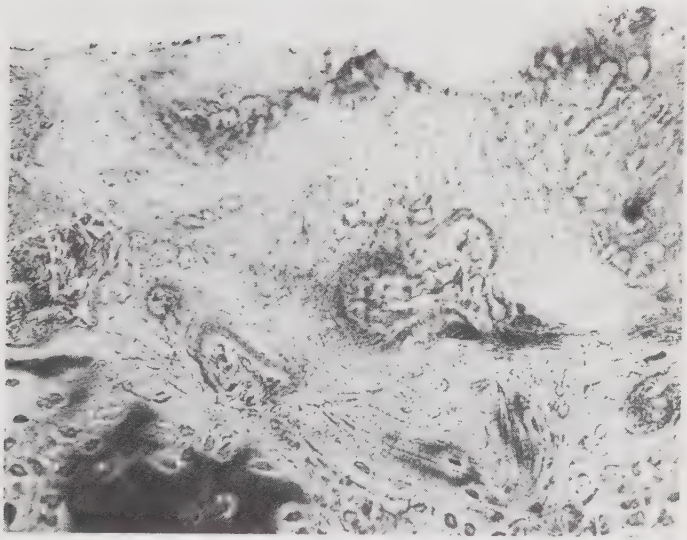


Abbildung 85: Femuropatellarknorpel der Ratte 37 Tage nach intraartikulärer Applikation von 1,0 mg Natriummonojodacetat. Lokale Knorpeldefekte sind mit bindegewebigem Ersatz ausgefüllt.
Färbung: Masson's Trichrome nach Goldner
Topographische Lokalisation III 4
Abbildungsmaßstab 265:1

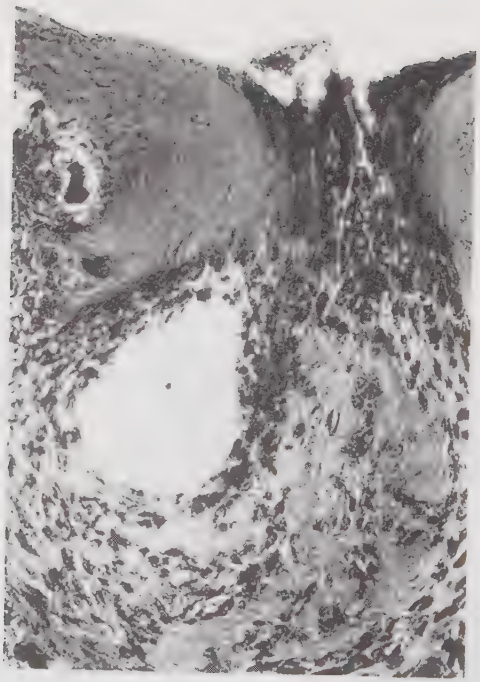


Abbildung 86: Medialer Femurkondylus der Ratte 37 Tage nach Arthroseinduzierung durch intraartikuläre Applikation von 1,0 mg Natriummonojodacetat. Tiefreichender Gelenkknorpeldefekt. Die entstandene subchondrale Pseudozyste ist teilweise mit proliferierendem Bindegewebe ausgefüllt, welches den Knorpeldefekt verschließt.
Färbung: Masson's Trichrome nach Goldner
Topographische Lokalisation C_F III
Abbildungsmaßstab 265:1

Der Patellaknorpel imponiert mit Oberflächendegeneration des hyalinen Knorpelgewebes (Abb. 87), in einigen Präparaten sind die artikulierenden Gelenkknorpelflächen von Patella und Femur stark destruiert, und es hat sich ein Regenerat aus Bindegewebe ausgebildet.

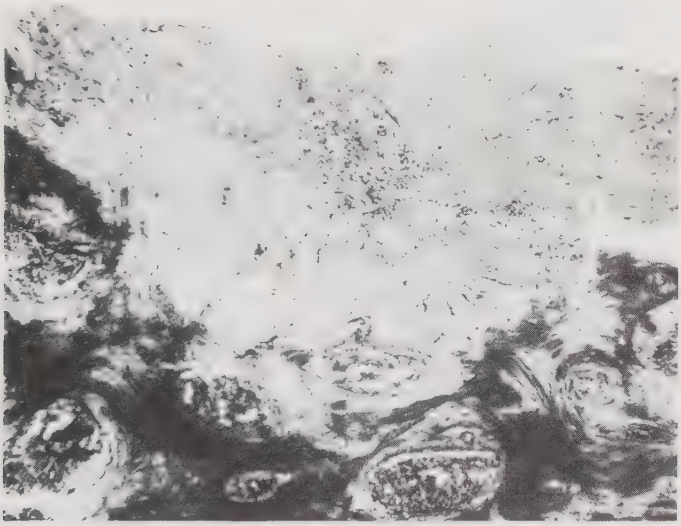


Abbildung 87: Femuropatellarknorpel der Ratte. Massive Degeneration des artikulierenden Knorpelgewebes mit Ausbildung von bindegewebigem Ersatz, der sich zu Faserknorpel differenziert. (Arthroseauslösung durch intraartikuläre Applikation von 1,0 mg Natriummonojodacetat, Versuchsdauer 37 Tage.)
Färbung: Masson's Trichrome nach Goldner
Topographische Lokalisation III 4
Abbildungsmaßstab 105:1

37 Tage nach Induzierung einer Modellarthrose durch intraartikuläre Injektion von Natriummonojodacetat sind am Gelenkknorpel schwere Arthrosezeichen nachzuweisen. Die Begleitsynovitis klingt in diesem Stadium

bereits wieder ab. Bindegewebige Reparationsprozesse am degenerierten Gelenkknorpel stehen im Vordergrund des histomorphologischen Erscheinungsbildes.

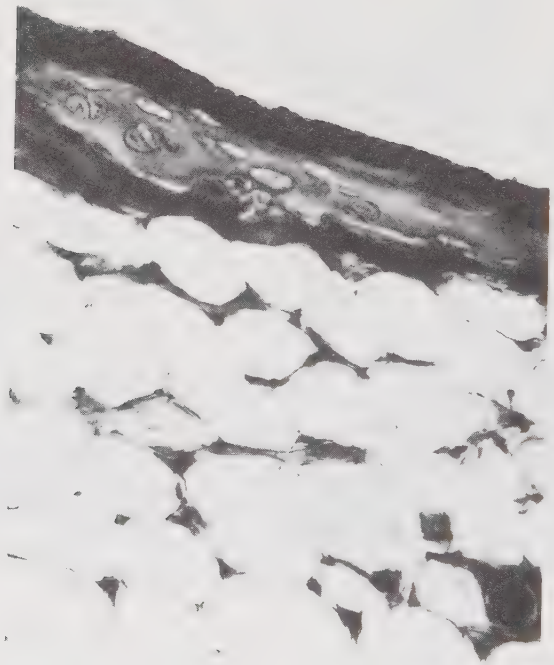


Abbildung 88: Infrapatellarer Fettkörper der Ratte 17 Wochen nach intraartikulärer Applikation von Natriummonojodacetat. Knorpeldetritus ist in das Synovialgewebe eingelagert.
Färbung: Masson's Trichrome nach Goldner
Topographische Lokalisation I 6
Abbildungsmaßstab 420:1

Nach einer Versuchsdauer von 17 Wochen läßt sich bei unserer durch intraartikuläre Applikation von Natriummonojodacetat ausgelösten Modellarthrose die Einlagerung von Knorpeldetritus in die Intima synovialis beobachten (Abb. 88, 89 und 90). Die Knorpelfragmente sind von hyperplastischem Synovialgewebe umwachsen, welches die "Fremdkörper" resorbiert (Abb. 90).

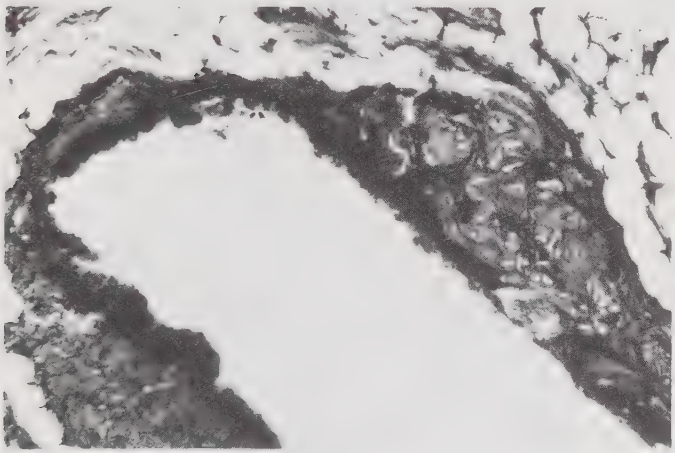


Abbildung 89: Knorpeldetritus im Synovialgewebe der ventralen meniscotibialen Umschlagsfalte. Knorpelfragmente von z.T. imponierender Größe werden von vaskularisiertem Synovialgewebe resorbiert. Die Intima synovialis zeigt eine mittlere Hyperplasie. (Arthroseauslösung durch intraartikuläre Applikation von 1,0 mg Natriummonojodacetat, Versuchsdauer 17 Wochen.)
Färbung: Masson's Trichrome nach Goldner
Topographische Lokalisation I 10
Abbildungsmaßstab 265:1

Knorpeldetritus in der Synovialis tritt sowohl im Bereich des Corpus adiposum infrapatellare als auch vermehrt im Bereich der ventralen meniscotibialen Umschlagsfalte auf (Abb. 89 und 90). Die Einlagerung von Knorpelfragmenten in das Synovialgewebe ist mit einer Hyperplasie der Intima synovialis verbunden.

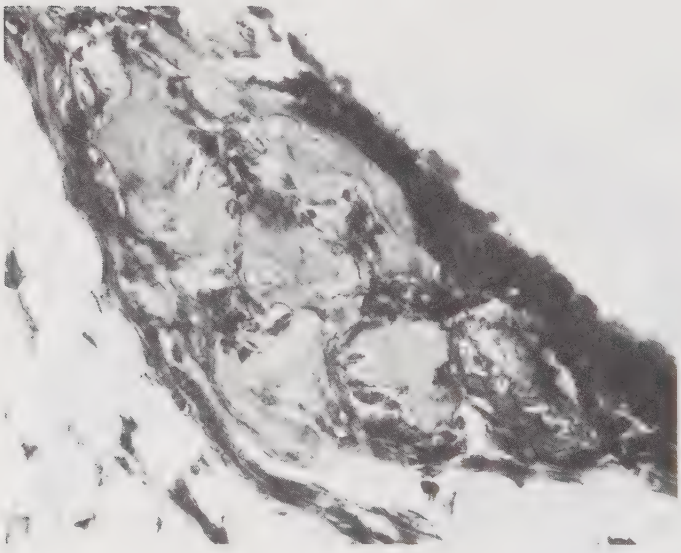


Abbildung 90: Ausschnitt aus Abbildung 89 in höherem Abbildungsmaßstab. Die Resorptionsprozesse sind deutlich zu erkennen.
Färbung: Masson's Trichrome nach Goldner
Topographische Lokalisation I 10
Abbildungsmaßstab 420:1

Proliferierendes Bindegewebe läßt sich im subchondralen Bereich der Tibia nachweisen (Abb. 91), wo es den Knorpel unterminiert und gegen die Knochenbälkchen abgrenzt. Es ist nicht zu entscheiden, ob dieses den

Knorpel angreifende Gewebe synovialen Ursprungs ist oder ob es sich um einen Markpannus handelt. In Abbildung 91 ist das Hervortreten von Zellen aus dem Markraum in den subchondralen Knochen zu beobachten.

Abbildung 91: Femurotibialknorpel der Ratte 17 Wochen nach Arthroseinduktion durch intraartikuläre Applikation von 1,0 mg Natriummonojodacetat. Subchondrale Bindegewebsproliferation. Aus dem Markraum sprossen Zellen in Richtung auf den Pannus hervor.
Färbung: HE
Topographische Lokalisation C_T I
Abbildungsmaßstab 265:1

Der Femuropatellarknorpel weist intensive Destruktionen der Knorpelmatrix auf, die sich in einer Demaskierung der Kollagenfasern äußern. Die Verminderung der Anfärbbarkeit der Proteoglykane reicht bis in tiefe Knorpelbereiche (Abb. 92). Im Bereich der Basis patellae zeigen sich Chondrozytencluster (Abb. 92), während die Knorpelzellen der artikulierenden Knorpelzonen des Femuropatellarknorpels größtenteils verdämmert sind und keine nennenswerte Syntheseleistung aufweisen.

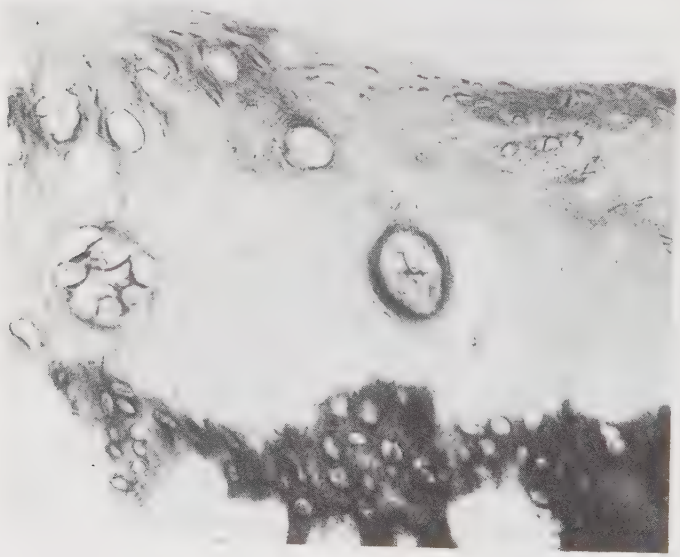


Abbildung 92: Femuropatellarknorpel der Ratte mit extensiver Demaskierung der Kollagenfasern der Knorpelmatrix. In einigen Bereichen kommen Chondrozytencluster zur Darstellung. (Arthroseauslösung durch intraartikuläre Applikation von 1,0 mg Natriummonojodacetat, Versuchsdauer 17 Wochen.)
Färbung: Toluidinblau
Topographische Lokalisation II 3/4
Abbildungsmaßstab 265:1

17 Wochen nach Induktion einer Modellarthrose im Kniegelenk der Ratte durch intraartikuläre Applikation von 1,0 mg Natriummonojodacetat ist der Schweregrad der Begleitsynovitis deutlich geringer als in den kürzer dauernden Versuchsserien. Knorpeldetritus in der Synovialis ist im allgemeinen von Resorptionsprozessen des Synovialgewebes begleitet. Die Intima zeigt eine mittlere Hyperplasie in den Bereichen, in denen Knorpelfragmente eingelagert sind.

3.1.2.3. Histomorphologische Alterationen des Synovialgewebes der Ratte infolge der intraartikulären Applikation von Indometacin. Nach einmaliger Injektion von 1,0 mg Indometacin in das Kniegelenk der Ratte untersuchten wir die histomorphologischen Alterationen des Synovialgewebes nach einer Versuchsdauer von 17 Wochen. An der caudalen Basis des Meniscus bildet die Synovialis Falten aus, die von einer Intima mit leichter Synoviozytenhyperplasie ausgekleidet sind. In Abbildung 93 läßt sich zudem die Invasion von Synovialgewebe in den Meniscusknorpel zur Darstellung bringen.

Auch am Übergang der Synovialis zum Femurotibialknorpel bilden sich Synovialfalten, die geringgradige bis mittlere Synoviozytenhyperplasie zeigen. Vaskularisiertes Bindegewebe sproßt in den Tibialknorpel ein (Abb. 94) bzw. unterminiert ihn (Abb. 95).

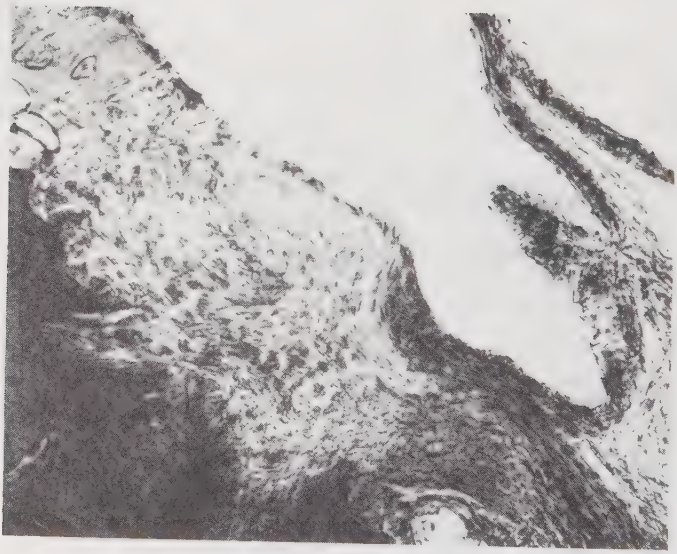


Abbildung 93: Synovialgewebe der Ratte an der caudalen Basis des Meniscus. Synovialfaltenbildung mit mittlerer Synoviozytenhyperplasie. (Intraartikuläre Applikation von 1,0 mg Indometacin am ersten Versuchstag, Versuchsdauer 17 Wochen.)
Färbung: HE
Topographische Lokalisation II 9/10
Abbildungsmaßstab 265:1

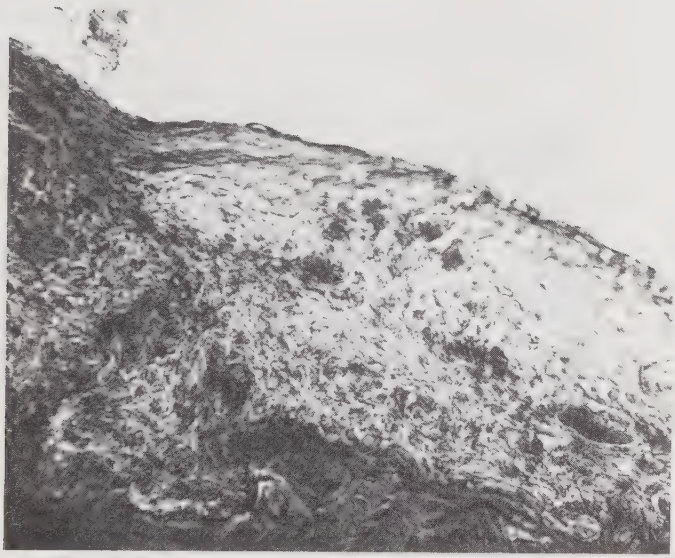


Abbildung 94: Femurotibialknorpel der Ratte. Vaskularisiertes Bindegewebe sproßt von den Rändern in den Kondylenknorpel ein. (Intraartikuläre Applikation von 1,0 mg Indometacin am ersten Versuchstag, Versuchsdauer 17 Wochen.)
Färbung: HE
Topographische Lokalisation II $C_T/10$
Abbildungsmaßstab 265:1

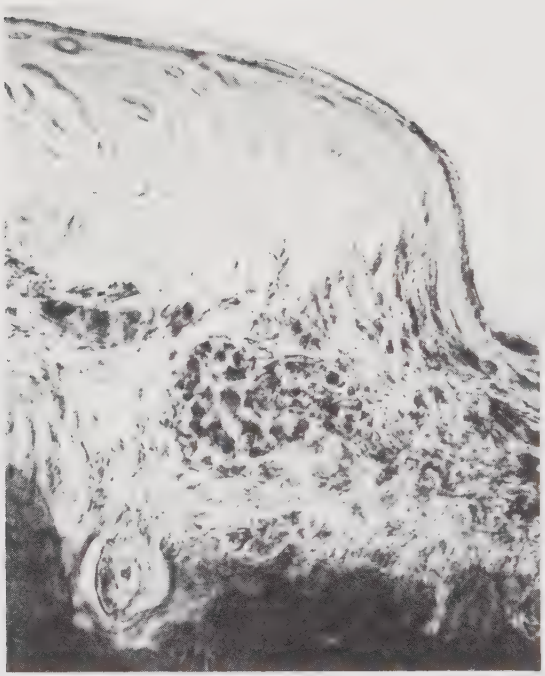


Abbildung 95: Femurotibialknorpel der Ratte am Übergang zur dorsalen meniscotibialen Umschlagsfalte. Unterminierendes Bindegewebe greift vom Synovialgewebe auf den Tibiaknorpel über. (Intraartikuläre Applikation von 1,0 mg Indometacin am ersten Versuchstag, Versuchsdauer 17 Wochen.)
Färbung: HE
Topographische Lokalisation II $C_T/11$
Abbildungsmaßstab 420:1

Die histomorphologischen Alterationen des Synovialgewebes sind nach nur einmaliger intraartikulärer Applikation geringgradiger als bei unserer Natriummonojodacetat-Modellarthrose. Die durch die Substanz bedingte Schädigung des Bindegewebes ist jedoch gravierend genug, um die Proteoglykansyntheseleistung der Chondrozyten im hyalinen Gelenkknorpelgewebe deutlich zu hemmen. Abbildung 96 demonstriert die verminderte Anfärb-

barkeit der Proteoglykane, die in tiefe Knorpelzonen reicht. Die durch intraartikuläre Applikation von Indometacin hervorgerufenen gravierenden Gelenkknorpeldestruktionen haben wir ausführlicher in Abschnitt 3.1.1.2. im histologischen Bild demonstriert.

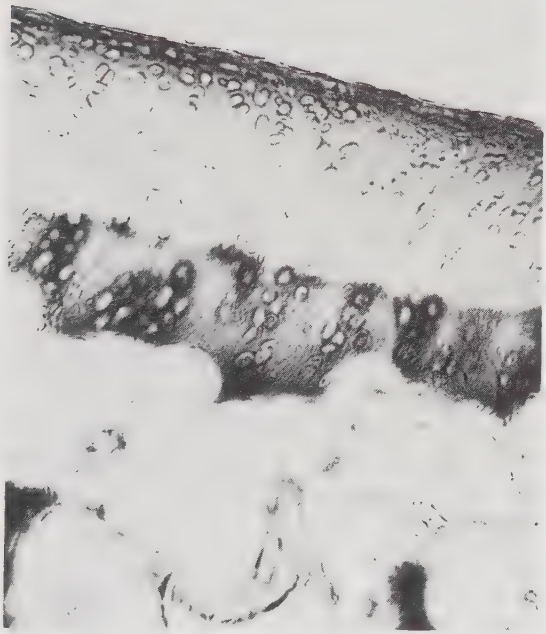


Abbildung 96: Tibiofemuralknorpel der Ratte 17 Wochen nach einmaliger intraartikulärer Applikation von 1,0 mg Indometacin. Verminderte Anfärbbarkeit der Proteoglykane.
Färbung: Toluidinblau
Topographische Lokalisation C_F III
Abbildungsmaßstab 265:1

3.2. Histomorphologische Befunde am Synovialgewebe des Kniegelenks vom Huhn

Das von KALBHEN und BLUM (1977) entwickelte biochemische Arthrosemodell ist in unserer Arbeitsgruppe bislang in sehr zahlreichen Studien am Versuchstier Huhn angewandt worden. Im Rahmen solcher Untersuchungen wurden histomorphologische Befunde des Femurknorpels erhoben (SCHERBACH 1983). Mit unseren Untersuchungen am Kniegelenk der Ratte haben wir ein Konzept zur histologischen Untersuchung des gesamten Synovialgelenks vorgelegt, welches es ermöglicht, histopathologische Alterationen an Gelenkknorpel und Synovialgewebe eines Gelenks zu demonstrieren und diese im Rahmen der Pathogenese der Modellarthrose zueinander in Beziehung zu setzen. Ein solches Vorgehen wird durch die Größe der Gelenke limitiert. Am Huhn wandten wir deshalb die Präparationstechnik von CAULFIELD et al. (1982) an, bei welcher der infrapatellare Fettkörper mit der Patella herauspräpariert wird (vgl. oben Abschnitt 2.7.2.).

Die von SCHERBACH (1983) durchgeführte histomorphologische Untersuchung von Hühnerkniegelenkknorpel zeigte nach Applikation verschiedener Wirkstoffe gleichartige histopathologische Knorpelalterationen. Es erschien deshalb nicht sinnvoll, im Rahmen unserer Untersuchungen ein weiteres Mal Gelenkknorpel vom Huhn heranzuziehen, vielmehr sollten unsere histomorphologischen Befunde am Synovialgewebe des Huhnes die Ergebnisse am Knorpelgewebe ergänzen.

Bei unserer über einen Zeitraum von 17 Wochen an der Ratte kontinuierlich beobachteten Modellarthrose konnten wir charakteristische Gewebealterationen der Synovialis im Bereich des infrapatellaren Fettkörpers aufzeigen, die mit den im gleichen Gelenk auftretenden Knorpeldegenerationen pathogenetisch zu korrelieren waren. Wir erwarteten deshalb bei der Untersuchung des Synovialgewebes vom Huhn, daß sich histomorphologische Veränderungen unter dem Einfluß verschiedener Wirkstoffe nach lokaler Applikation im Bereich des Corpus adiposum infrapatellare

nachweisen ließen, welche im Rahmen des Pathogenesekonzepts der Modellarthrose mit degenerativen Prozessen am artikulären Knorpelgewebe in Beziehung zu setzen sind.

3.2.1. Gesundes Synovialgewebe

Bevor in den folgenden Abschnitten die pathomorphologischen Alterationen des Synovialgewebes vom Huhn nach intraartikulärer Applikation der Prüfsubstanzen demonstriert werden, zeigen wir in den folgenden Mikrophotographien das histomorphologische Erscheinungsbild des Synovialgewebes eines gesunden Hühnerkniegelenks.

Das Synovialgewebe des Hühnerkniegelenks unterscheidet sich morphologisch in den untersuchten Gelenkregionen nicht von dem der Ratte. Es ist nur auf die im Gegensatz zur Ratte kernhaltigen Erythrozyten beim Huhn hinzuweisen (SCHERMER 1954).

Abbildung 97 demonstriert einen Ausschnitt aus dem infrapatellaren Fettkörper eines gesunden Hühnerkniegelenks. Die Intima synovialis bildet nur einen schmalen Saum zum Gelenkspalt aus und überdeckt ein breites Corpus adiposum, welches von Bindegewebssepten unterschiedlicher Richtungen durchzogen ist. Die Faltenbildung der Intima ist gering, in der Regel zeigt sich eine glatte Begrenzung der Synovialis zum Gelenkspalt.

In den Abbildungen 98 und 99 ist die einschichtige Intima synovialis des Corpus adiposum infrapatellare in höherem Abbildungsmaßstab dargestellt. Die Synoviozyten weisen eine längliche bis ovoide Form auf und sind tangential angeordnet.

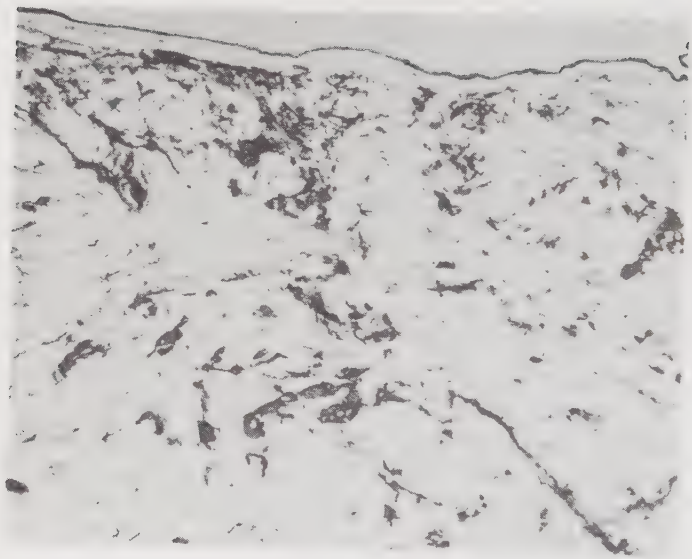


Abbildung 97: Corpus adiposum infrapatellare des gesunden Hühnerkniegelenks.
Färbung: Masson's Trichrome nach Goldner
Topographische Lokalisation II 6
Abbildungsmaßstab 42:1

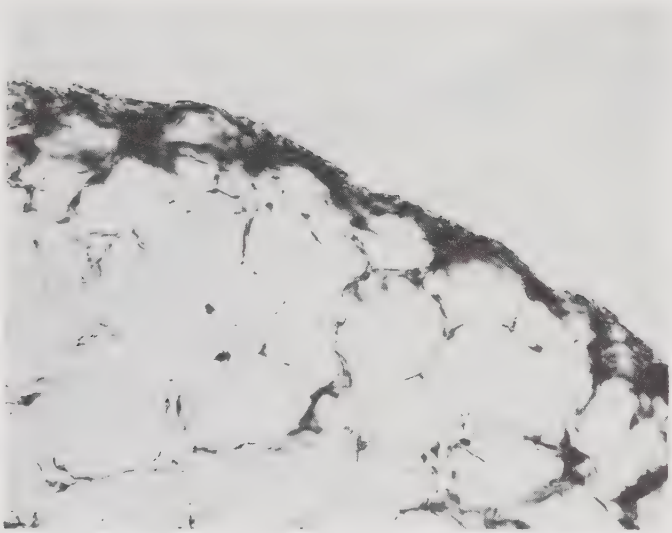


Abbildung 98: Synovialgewebe vom adipösen Typ aus dem infrapatellaren Fettkörper eines gesunden Kniegelenks vom Huhn. Die Intima synovialis ist dem subsynoviozytischen Fettgewebe unmittelbar aufgelagert.
Färbung: Masson's Trichrome nach Goldner
Topographische Lokalisation II 6
Abbildungsmaßstab 420:1

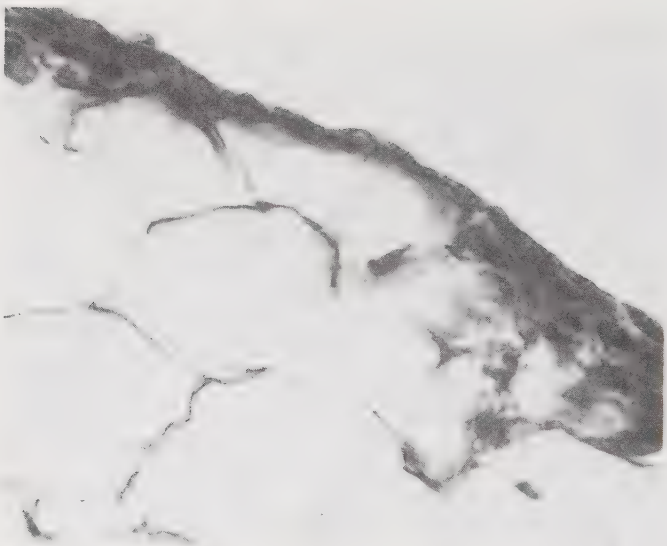


Abbildung 99: Einzellige Synoviozytenschicht auf adipösem Synovialgewebe eines gesunden Kniegelenks vom Huhn.
Färbung: HE
Topographische Lokalisation II 6
Abbildungsmaßstab 1050:1

Im Bereich der Apex patellae des infrapatellaren Fettkörpers (Abb. 100) wird die schmale Intima synovialis von kollagenem Bindegewebe keilförmig unterfüttert, welches zur Patella an Stärke zunimmt. Das Corpus adiposum ist von Bindegewebstrabekeln gleichmäßig durchsetzt, welche keine Vorzugsrichtung aufweisen. Es ist reichlich vaskularisiert. Die Intima bildet auch in diesem Bereich in der Regel keine Synovialfalten aus.

Abbildung 100: Infrapatellarer Fettkörper des gesunden Kniegelenks vom Huhn im Bereich der Apex patellae.
Färbung: Masson's Trichrome nach Goldner
Topographische Lokalisation II 5
Abbildungsmaßstab 42:1

In Abbildung 101 ist die Apex patellae dargestellt. Im infrapatellaren Bereich ist die Intima synovialis äußerst schmal und nicht von kollagenem Bindegewebe unterlagert. Sie bildet den direkten Abschluß des Corpus adiposum zum Gelenkraum. In Richtung auf die Apex patellae ver-

breitert sich die kollagene Bindegewebsschicht keilförmig und geht nahtlos in den femuropatellaren Faserknorpel über. Die Intima synovialis ist in diesem Bereich faltenlos und bildet eine in der Regel glatte Begrenzung des Synovialgewebes zum Gelenkspalt.

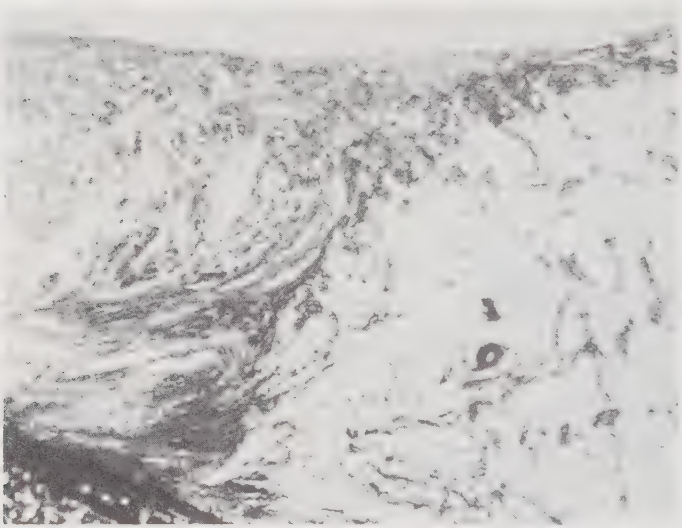


Abbildung 101: Apex patellae des gesunden Kniegelenks vom Huhn. Das subsynoviozytische Gewebe ist kollagenhaltig und verbreitert sich keilförmig zur Patella, wo es nahtlos in den Faserknorpel übergeht.
Färbung: Masson's Trichrome nach Goldner
Topographische Lokalisation II 5
Abbildungsmaßstab 42:1

Das Synovialgewebe vom fibrösen Typ, wie es an der medialen und lateralen Seite des infrapatellaren Fettkörpers anzutreffen ist, zeigt Abbildung 102. In der einreihigen Intima synovialis sind die ovoiden Synoviozyten in größerem Abstand voneinander angeordnet; sie bilden keine

durchgehende Deckzellschicht wie über den Fettzellen des zentralen Teils des infrapatellaren Fettkörpers aus. Im subsynoviozytischen Gewebe sind Blutgefäße in die fibröse Grundsubstanz eingelagert.

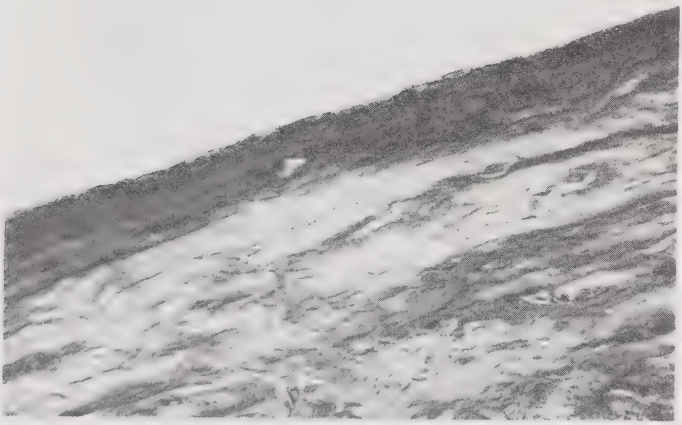


Abbildung 102: Synovialgewebe vom fibrösen Typ eines gesunden Kniegelenks vom Huhn. Eine kontinuierliche Deckzellschicht ist nicht vorhanden.
Färbung: Masson's Trichrome nach Goldner
Topographische Lokalisation I 6
Abbildungsmaßstab 420:1

3.2.2. Histomorphologische Alterationen des Synovialgewebes vom Huhn bei einer durch Natriummonojodacetat induzierten Modellarthrose

Das Synovialgewebe des Huhns nach der Arthroseauslösung durch wöchentliche intraartikuläre Injektionen von 0,4 mg Natriummonojodacetat imponiert nach 12 Wochen Versuchsdauer durch eine breite subsynoviozytische Gewebeschicht aus dichtem kollagenem Bindegewebe, welches vereinzelt mit Fettzellen durchsetzt ist. Dieser Schicht folgt eine etwa doppelt so breite Fettgewebeschicht, die meist in tangentialer Richtung von bindegewebigen Septen durchsetzt ist. In der kollagenhaltigen subsynoviozytischen Schicht finden sich korpuskuläre, meist oval oder länglich geformte Strukturen, die sich in der Trichrome-Färbung nach Goldner rostbraun anfärben. Diese Strukturen befinden sich gelegentlich auch in geringerer Zahl im Fettgewebe oder an der Grenze zwischen diesem und dem kollagenreichen Bindegewebe. Die folgenden Abbildungen dokumentieren diese histomorphologischen Befunde exemplarisch in gestuften Abbildungsmaßstäben.

Die Intima synovialis des infrapatellaren Fettkörpers ist stark aufgefaltet (Abb. 103) und subsynoviozytisch durch eine breite, kollagenreiche Gewebeschicht unterlagert. In dieser Schicht finden sich eine Vielzahl von ovalen bis runden, gelegentlich lang ausgezogenen, gut abgegrenzten Strukturen, die sich vereinzelt aber auch im Fettgewebe des Corpus adiposum infrapatellare nachweisen lassen.

Abbildung 104 demonstriert die ausgeprägte Faltenbildung der Synovialis im Bereich des infrapatellaren Fettkörpers. Die sich im subsynoviozytischen Bindegewebe befindenden runden bis ovalen, gut abgegrenzten Gebilde sind in unmittelbarer Nachbarschaft von zellreichem Bindegewebe umgeben (Abb. 105). Der Inhalt dieser Strukturen besteht teils aus amorpher, teils aus granulärer Substanz (Abb. 106).

Abbildung 103: Infrapatellarer Fettkörper des Kniegelenks vom Huhn 12 Wochen nach intraartikulärer Applikation von 0,4 mg Natriummonojodacetat.
Färbung: Masson's Trichrome nach Goldner
Topographische Lokalisation II 6
Abbildungsmaßstab 42:1

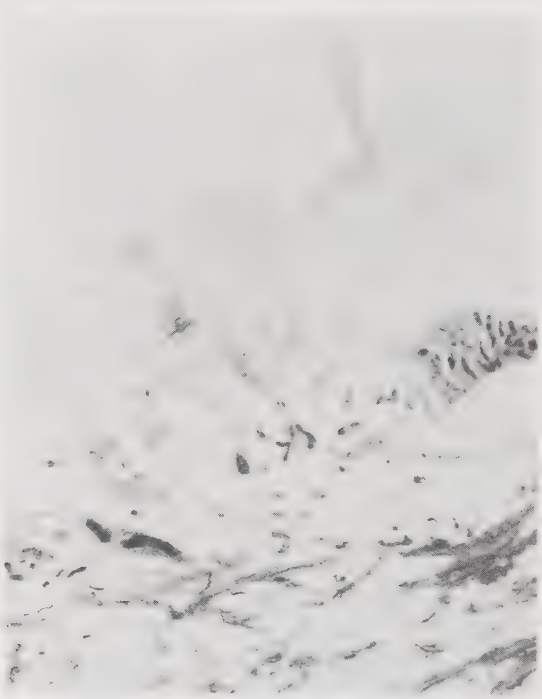


Abbildung 104: Synovialfalten im Bereich des Corpus adiposum infrapatellare des Kniegelenks vom Huhn. (Arthroseauslösung durch intraartikuläre Applikation von 0,4 mg Natriummonojodacetat, Versuchsdauer 12 Wochen.)
Färbung: Masson's Trichrome nach Goldner
Topographische Lokalisation II 6
Abbildungsmaßstab 42:1

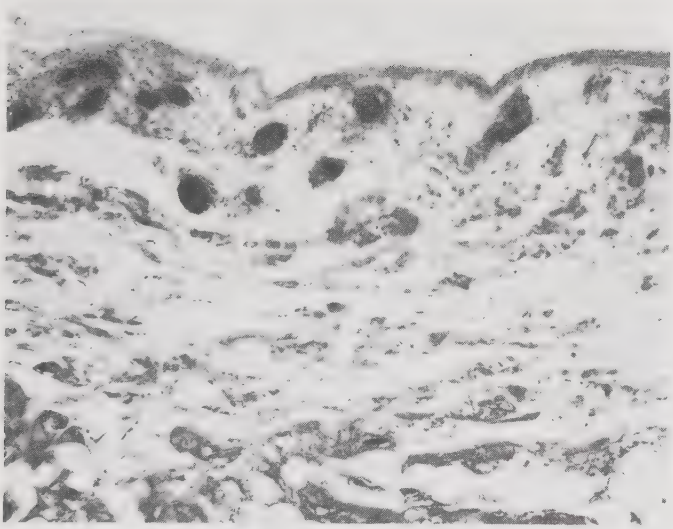


Abbildung 105: Breite subsynoviozytische kollagene Bindegewebsschicht mit eingelagerten runden bis oval-länglichen Strukturen. (Arthroseauslösung durch intraartikuläre Applikation von 0,4 mg Natriummonojodacetat, Versuchsdauer 12 Wochen.)
Färbung: Masson's Trichrome nach Goldner
Topographische Lokalisation II 6
Abbildungsmaßstab 168:1

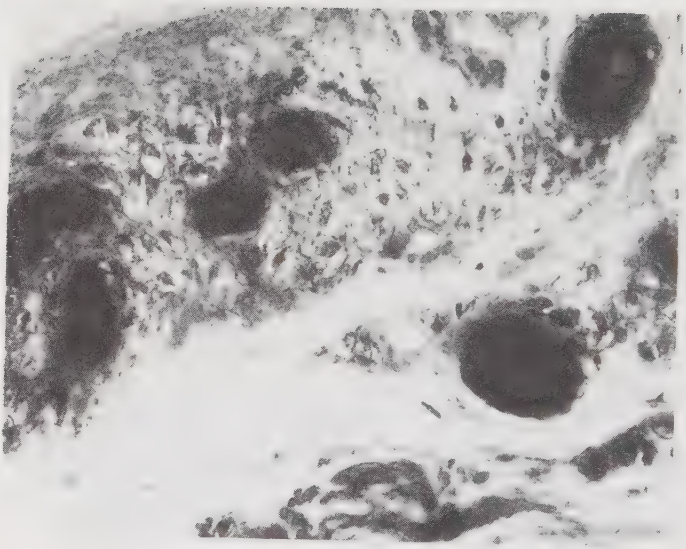


Abbildung 106: Ausschnitt aus Abbildung 105 in höherem Abbildungsmaßstab.
Färbung: Masson's Trichrome nach Goldner
Topographische Lokalisation II 6
Abbildungsmaßstab 420:1

Abbildung 107 zeigt einen anderen Bereich aus dem infrapatellaren Fettkörper, wo die Intima synovialis in leicht gefalteter Struktur vorliegt. Rechts im Bild begrenzt eine schmale Intima die Gelenkhöhle, links und in der Mitte erscheint sie ödematös gequollen. Die Intima ist von einer besonders zell- und faserreichen kollagenen Bindegewebsschicht unterfüttert, die zahlreiche korpuskuläre Strukturen enthält (Abb. 108).

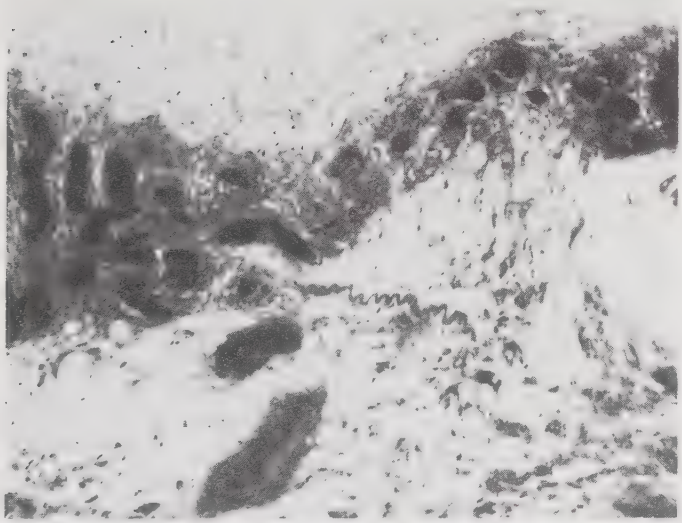


Abbildung 107: Leicht gefaltete Intima synovialis über dem infrapatellaren Fettkörper des Kniegelenks vom Huhn. Das breite subsynoviozytische Bindegewebe enthält zahlreiche korpuskuläre Strukturen. (Arthroseauslösung durch intraartikuläre Applikation von 0,4 mg Natriummonojodacetat, Versuchsdauer 12 Wochen.)
Färbung: Masson's Trichrome nach Goldner
Topographische Lokalisation II 6
Abbildungsmaßstab 168:1

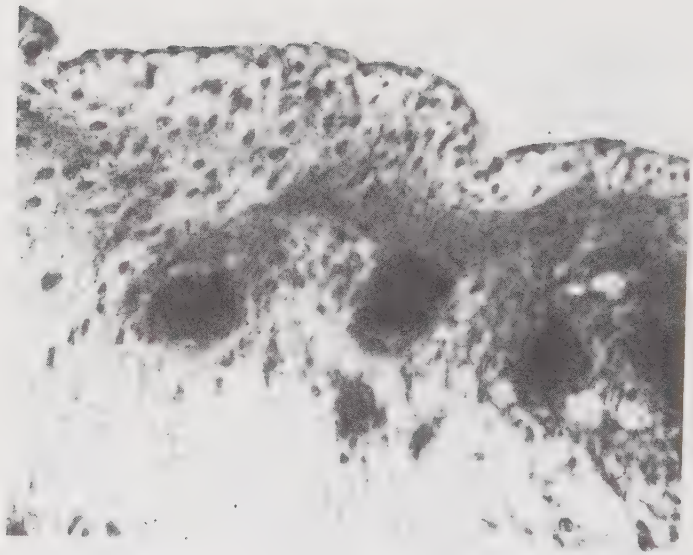


Abbildung 108: Die im Text beschriebenen korpuskulären Strukturen werden hier in anderer Färbung und höherem Abbildungsmaßstab demonstriert.
Färbung: HE
Topographische Lokalisation II 6
Abbildungsmaßstab 265:1

Abbildung 109 demonstriert die Intima einer Synovialfalte über dem Corpus adiposum infrapatellare. Die Intima synovialis imponiert durch eine Hyperplasie der Synoviozyten, wie in Abbildung 110 in stärkerer Vergrößerung dargestellt. Sie ist von einer zell- und faserreichen dichten Bindegewebsschicht unterlagert. Das Innere der Falte trägt vereinzelte Inseln von Fettzellen (Abb. 109).

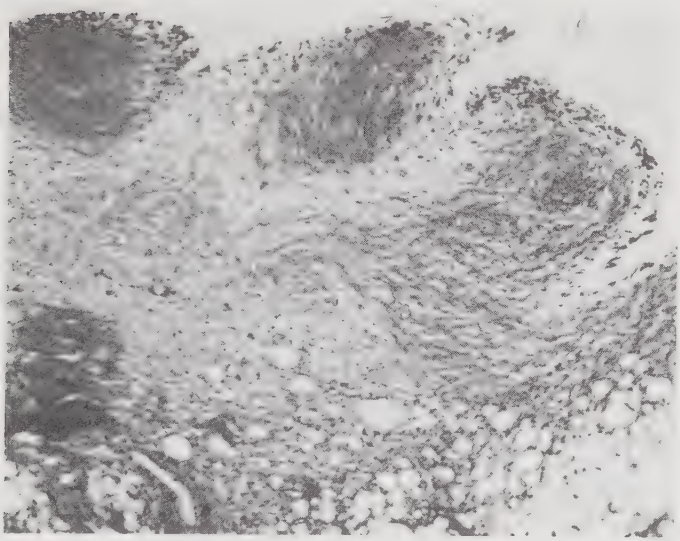


Abbildung 109: Intima synovialis einer großen Synovialfalte über dem Corpus adiposum infrapatellare des Kniegelenks vom Huhn. (Arthroseauslösung durch intraartikuläre Applikation von 0,4 mg Natriummonojodacetat, Versuchsdauer 12 Wochen).
Färbung: Masson's Trichrome nach Goldner
Topographische Lokalisation II 6
Abbildungsmaßstab 168:1

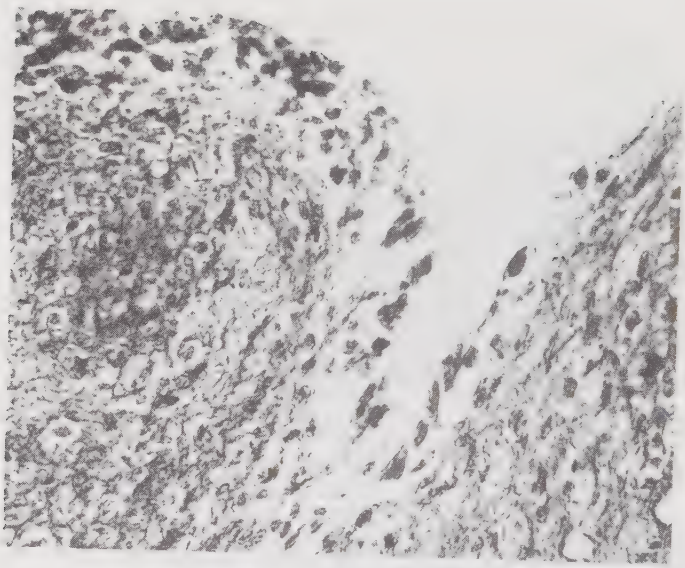


Abbildung 110: Synoviozytenhyperplasie im Bereich einer Synovialfalte. Infrapatellarer Fettkörper des Huhns 12 Wochen nach intraartikulärer Applikation von 0,4 mg des arthroseauslösenden Agens Natriummonojodacetat.)
Färbung: Masson's Trichrome nach Goldner
Topographische Lokalisation II 6
Abbildungsmaßstab 420:1

Die Intima synovialis im Apex patellae-nahen Corpus adiposum ist teils durch eine mittlere Synoviozytenhyperplasie mit reichlich unterlagertem zellreichen kollagenen Bindegewebe gekennzeichnet, teils erscheint sie schmal, jedoch von dem darunterliegenden Gewebe deutlich abgegrenzt. Sie bildet kleine und größere Synovialfalten aus. Die fibröse Schicht ist reich an Zellen und kleinen Gefäßen (Abb. 111 und 112).

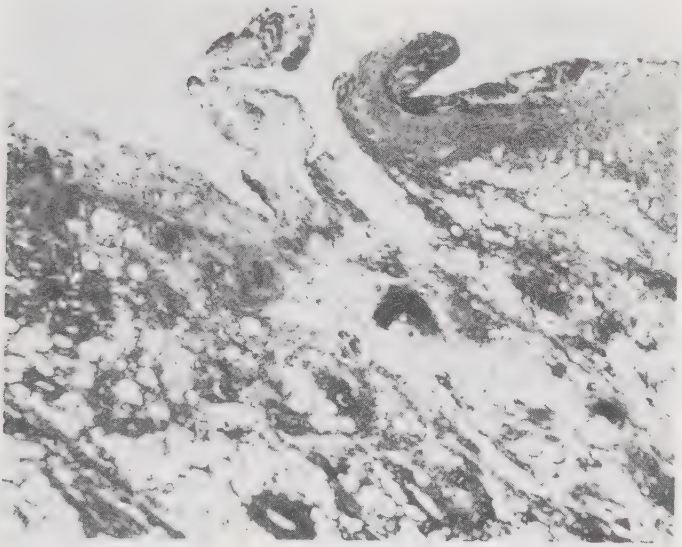


Abbildung 111: Synovialgewebe in der Nähe der Apex patellae. Hoch aufgeworfene Falten aus kollagenreichem Bindegewebe. (Arthroseauslösung durch intraartikuläre Applikation von 0,4 mg Natriummonojodacetat, Versuchsdauer 12 Wochen).
Färbung: Masson's Trichrome nach Goldner
Topographische Lokalisation II 5
Abbildungsmaßstab 105:1

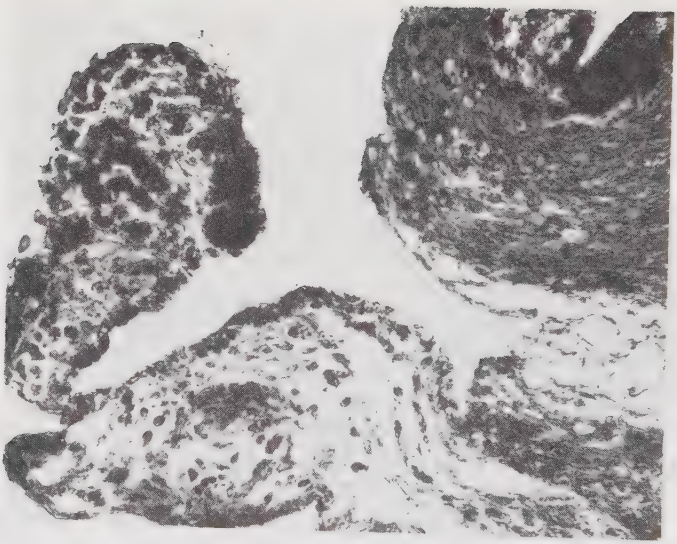


Abbildung 112: Ausschnitt aus Abbildung 111 in höherem Abbildungsmaßstab. Links im Bild befindet sich eine Synovialzotte.
Färbung: Masson's Trichrome nach Goldner
Topographische Lokalisation II 5
Abbildungsmaßstab 265:1

Abbildung 113 zeigt eine mit Fibrin ausgefüllte Vene aus der Bindegewebsschicht des Apex patellae-nahen Corpus adiposum. Die granuläre Struktur zerfallender Erythrozyten ist zu erkennen. Im Lumen der Gefäße in Abbildung 114 kommen ebenfalls granuläre Strukturen zur Darstellung, bei denen es sich wahrscheinlich um zugrundegehende Erythrozyten handelt. Darüberhinaus ist die Wand des längsgetroffenen Gefäßes durch aufgequollene Muskelzellen gekennzeichnet.

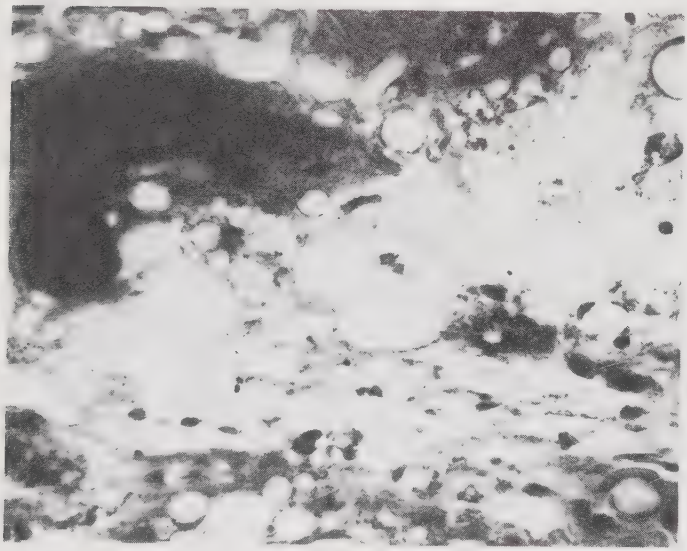


Abbildung 113: Apex patellae-nahes Corpus adiposum vom Huhn 12 Wochen nach Arthroseauslösung durch wöchentliche intraartikuläre Applikation von 0,4 mg Natriummonojodacetat. Gefäß mit eingelagertem Fibrinthrombus.
Färbung: Masson's Trichrome nach Goldner
Topographische Lokalisation II 5
Abbildungsmaßstab 420:1

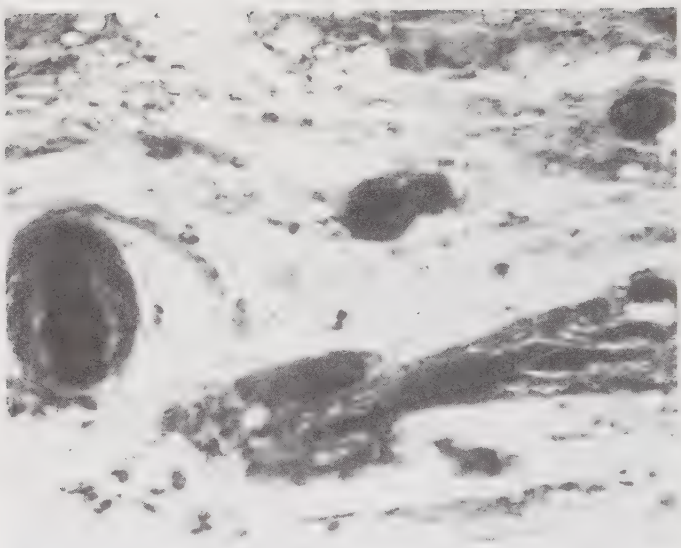


Abbildung 114: Gefäße im subsynoviozytischen Gewebe des Corpus adiposum infrapatellare vom Huhn, welche mit granulärem Material angefüllt sind. (Arthroseauslösung durch intraartikuläre Applikation von 0,4 mg Natriummonojodacetat, Versuchsdauer 12 Wochen.)
Färbung: Masson's Trichrome nach Goldner
Topographische Lokalisation II 6
Abbildungsmaßstab 265:1

In Abbildung 115 kommt eine Intima synovialis zur Darstellung, die von reichlich kollagenem und zellreichem Bindegewebe unterlagert ist. In dieser Schicht finden sich kleine Gefäße, die prall gefüllt sind mit granulären, nicht mehr deutlich voneinander abgrenzbaren Strukturen, wahr-

scheinlich handelt es sich um Blutzelltrümmer (Abb. 116). Links in Abbildung 117 ist eine Fibrineinlagerung (Ziegelrotfärbung) deutlich zu sehen. Die in diesen Mikrophotographien demonstrierten rundlich bis länglich geformten Strukturen stellen wahrscheinlich in Organisation befindliche thrombosierte Gefäße dar.

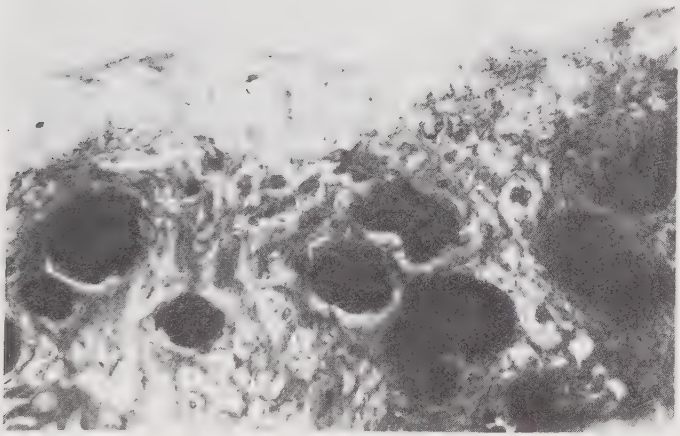


Abbildung 115: Subsynoviozytisches Gewebe des Corpus adiposum infrapatellare des Kniegelenks vom Huhn 12 Wochen nach Arthroseauslösung durch intraartikuläre Applikation von 0,4 mg Natriummonojodacetat.
Färbung: Masson's Trichrome nach Goldner
Topographische Lokalisation II 6
Abbildungsmaßstab 420:1

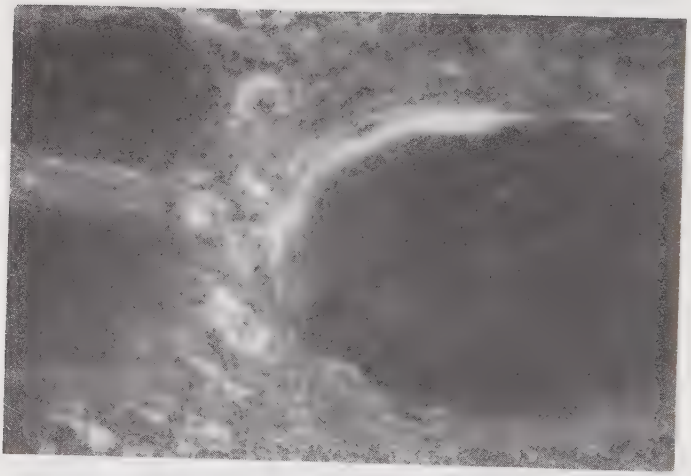


Abbildung 116: Fibrinthromben mit Blutzelltrümmern im subsynoviozytischen kollagenreichen Bindegewebe des infrapatellaren Fettkörpers vom Huhn. (Arthroseauslösung durch intraartikuläre Applikation von 0,4 mg Natriummonojodacetat, Versuchsdauer 12 Wochen.)
Färbung: HE
Topographische Lokalisation II 6
Abbildungsmaßstab 1050:1

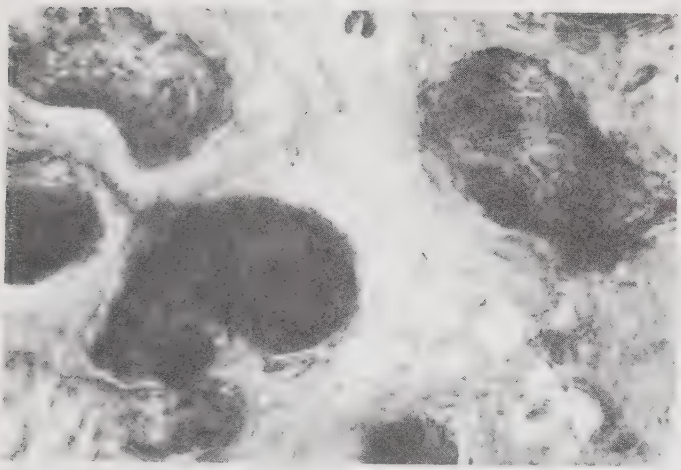


Abbildung 117: Thrombosierte Gefäße im subsynoviozytischen Bindegewebe des Corpus adiposum infrapatellare vom Huhn. (Arthroseauslösung durch intraartikuläre Applikation von 0,4 mg Natriummonojodacetat, Versuchsdauer 12 Wochen.)
Färbung: Masson's Trichrome nach Goldner
Topographische Lokalisation II 6
Abbildungsmaßstab 1050:1

Abbildung 118 demonstriert mehrere Anschnitte von kleinen Gefäßen, vorwiegend Venen, aus dem Corpus adiposum. Im Lumen sind teils vollständig zerfallene und teils im Zerfall befindliche Erythrozyten nach vorausgegangener Thrombose des Gefäßes zu beobachten.

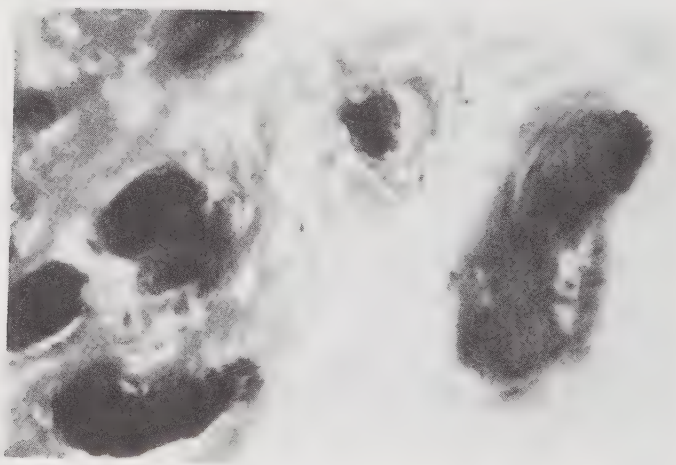


Abbildung 118: Corpus adiposum infrapatellare vom Huhn 12 Wochen nach Arthroseauslösung durch intraartikuläre Applikation von wöchentlich 0,4 mg Natriummonojodacetat. Die thrombotischen Gefäße sind von kollagenhaltigem fibrösen Bindegewebe umgeben.
Färbung: Masson's Trichrome nach Goldner
Topographische Lokalisation II 6
Abbildungsmaßstab 672:1

In Abbildung 119 ist eine thrombosierte Arterie mit stark aufgequollenen Muskelzellen und entzündlicher Reaktion des umgebenden Bindegewebes gezeigt.

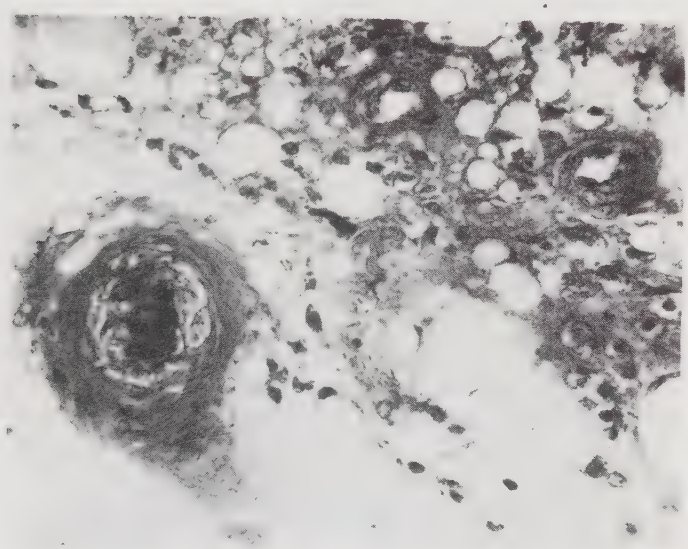


Abbildung 119: Thrombosierte Arterie im infrapatellaren Fettkörper vom Huhn. (Arthroseauslösung durch intraartikuläre Applikation von 0,4 mg Natriummonojodacetat, Versuchsdauer 12 Wochen.)
Färbung: Masson's Trichrome nach Goldner
Topographische Lokalisation II 6
Abbildungsmaßstab 420:1

3.2.2.1. Histomorphologische Befunde am Synovialgewebe vom Huhn nach Arthroseinduktion durch Natriummonojodacetat und Therapie mit Fenbufen sowie Biphenylessigsäure. Unsere Untersuchungen am Synovialgewebe von Hühnern der folgenden Versuchsgruppen sollten die Frage klären, ob intraartikuläre Applikationen von Fenbufen oder dessen Metabolit Biphenylessigsäure einen Einfluß auf unsere durch Natriummonojodacetat biochemisch induzierte tierexperimentelle Gonarthrose entfalten.

12 Wochen nach wöchentlichen intraartikulären Applikationen von 0,4 mg des arthroseinduzierenden Agens Natriummonojodacetat bei gleichzeitiger Verabreichung von 0,1 mg **Fenbufen** ist der infrapatellare Fettkörper durch eine breite Schicht von fibrösem Gewebe von der Gelenkhöhle getrennt. Dieses fibröse Gewebe, welches die Intima synovialis unterfüttert, erreicht eine Schichtdicke von 1/5 des subsynoviozytischen Fettgewebes des Corpus adiposum infrapatellare. Dem fibrösen Gewebe ist lokal eine aufgelockerte Intima aufgelagert, die auffallend zellarm erscheint (Abb. 120). Im fibrösen subsynoviozytischen Gewebe imponieren amorphe Strukturen, die mit Fibrin ausgefüllt sind (Abb. 120), welches ebenfalls im Lumen von Gefäßen im Corpus adiposum infrapatellare angetroffen wird (Abb. 121). Diese Strukturen treten in ähnlicher Verteilung und Häufigkeit wie bei unserer mit Natriummonojodacetat durchgeführten Versuchsserie auf. Es handelt sich wahrscheinlich um Fibrinthromben, teils mit frischem Fibrin angefüllt (Abb. 121), teils in Organisation begriffen. Fibröses Synovialgewebe besitzt im allgemeinen eine ein- bis zweifache Deckzellschicht mit spheroiden oder auch ovoiden Synoviozyten (Abb. 122). Das fibröse Gewebe ist auffallend vaskularisiert, die Gefäße imponieren durch Hyperämie und Größe.

Abbildung 120: Corpus adiposum infrapatellare vom Huhn 12 Wochen nach wöchentlichen intraartikulären Applikationen von 0,4 mg Natriummonojodacetat mit gleichzeitiger Verabreichung von 0,1 mg Fenbufen. Ausgeprägte Fibrosierung des subsynoviozytischen Gewebes. Kugelige bis ovoide amorphe Strukturen sind in der fibrösen Gewebeschicht eingelagert. Aufgelockerte Intima synovialis mit wenigen Synoviozyten.
Färbung: Masson's Trichrome nach Goldner
Topographische Lokalisation II 6
Abbildungsmaßstab 265:1

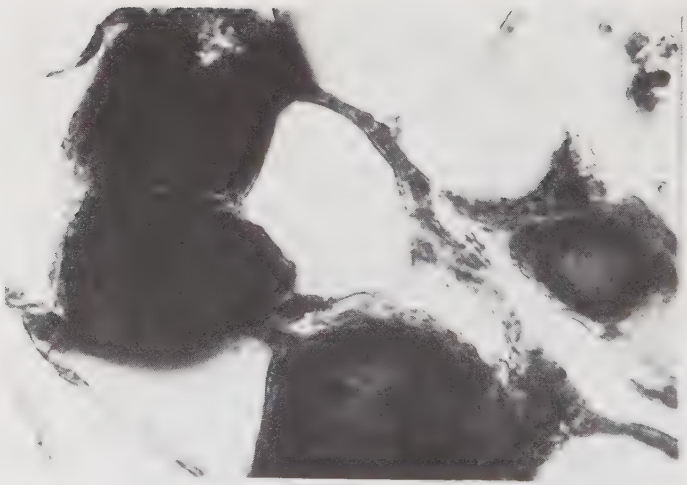


Abbildung 121: Ausschnitt aus dem infrapatellaren Fettkörper des Kniegelenks vom Huhn. Fibrinthromben mit z.T. zerfallenen Erythrozyten im Lumen von kleinen Gefäßen aus dem Fettgewebe. (Arthroseauslösung durch wöchentliche intraartikuläre Applikation von 0,4 mg Natriummonojodacetat und gleichzeitige Verabreichung von 0,1 mg Fenbufen, Versuchsdauer 12 Wochen.)
Färbung: Masson's Trichrome nach Goldner
Topographische Lokalisation II 6
Abbildungsmaßstab 1050:1

Abbildung 122: Synovialgewebe vom Huhn mit einschichtiger Intima synovialis 12 Wochen nach wöchentlichen intraartikulären Applikationen von 0,4 mg Natriummonojodacetat mit gleichzeitiger Verabreichung von 0,1 mg Fenbufen.
Färbung: Masson's Trichrome nach Goldner
Topographische Lokalisation II 6
Abbildungsmaßstab 1050:1

Im subsynoviozytischen Fettgewebe können Gefäße beobachtet werden, die von geringgradigen diffusen Infiltraten begleitet sind (Abb. 123). Ödematöse Gewebeauflockerungen sind lokal begrenzte Erscheinungen (Abb. 124). Vereinzelt können Knorpelsequester im subsynoviozytischen

Gewebe nachgewiesen werden, die in diesem Stadium meist in fibröses Synovialgewebe eingeschlossen sind (Abb. 125). Auffaltungen der Intima synovialis von imponierender Größe aus fibrösem Gewebe mit nur wenigen Synoviozyten auf ihrer Oberfläche konnten beobachtet werden.

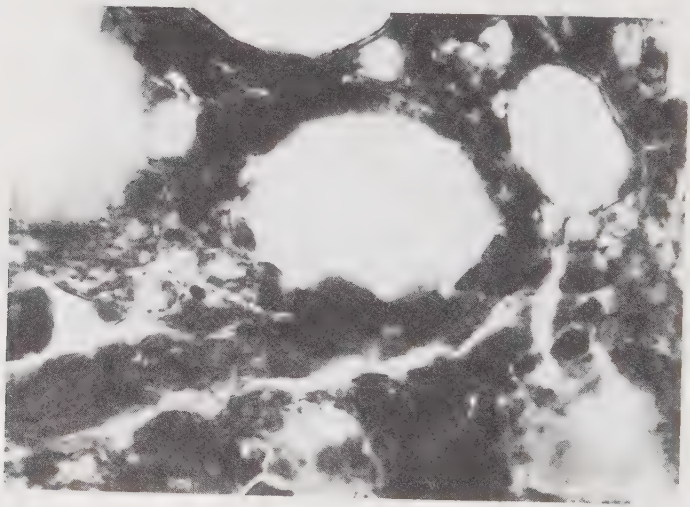


Abbildung 123: Ausschnitt aus dem infrapatellaren Fettkörper des Kniegelenks vom Huhn. Kleines Gefäß mit diffusen Infiltraten im umliegenden Gewebe. (Arthroseauslösung durch wöchentliche intraartikuläre Applikation von 0,4 mg Natriummonojodacetat und gleichzeitige Verabreichung von 0,1 mg Fenbufen, Versuchsdauer 12 Wochen.)
Färbung: Masson's Trichrome nach Goldner
Topographische Lokalisation II 6
Abbildungsmaßstab 1050:1

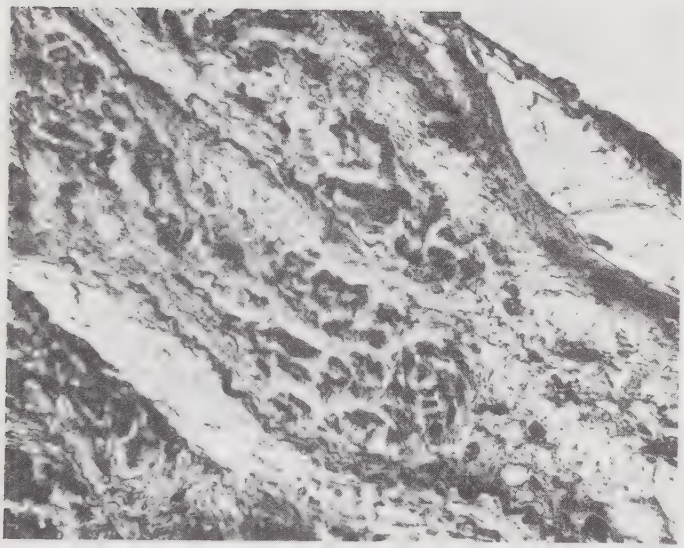


Abbildung 124: Ödematöse Gewebeauflockerung im subsynoviozytischen Gewebe des Corpus adiposum infrapatellare vom Huhn 12 Wochen nach wöchentlichen intraartikulären Applikationen von 0,4 mg Natriummonojodacetat mit gleichzeitiger Verabreichung von 0,1 mg Fenbufen.
Färbung: Van Gieson
Topographische Lokalisation II 6
Abbildungsmaßstab 265:1

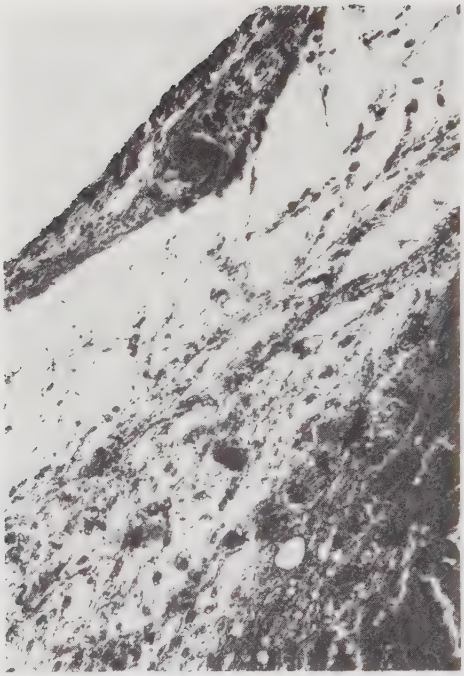


Abbildung 125: Synovialgewebe vom Huhn aus dem Bereich des Corpus adiposum infrapatellare. Ein Knorpelsequester ist von subsynoviozytischem Gewebe umwachsen. Die Synovialis ist bis zu tieferen fibrösen Bereichen ödematös aufgequollen. (Arthroseinduzierung durch wöchentliche intraartikuläre Applikation von 0,4 mg Natriummonojodacetat und gleichzeitige Verabreichung von 0,1 mg Fenbufen, Versuchsdauer 12 Wochen.)
Färbung: Masson's Trichrome nach Goldner
Topographische Lokalisation II 6
Abbildungsmaßstab 265:1

Die folgenden Mikrophotographien demonstrieren exemplarisch die histomorphologischen Alterationen des Synovialgewebes vom Kniegelenk der Hühner, die nach Arthroseauslösung durch intraartikuläre Applikation von 0,4 mg Natriummonojodacetat gleichzeitig mit 0,01 mg des wirksamen Metaboliten von Fenbufen, **Biphenylessigsäure**, behandelt worden sind. Der infrapatellare Fettkörper ist durch eine breite, aus fibrösem

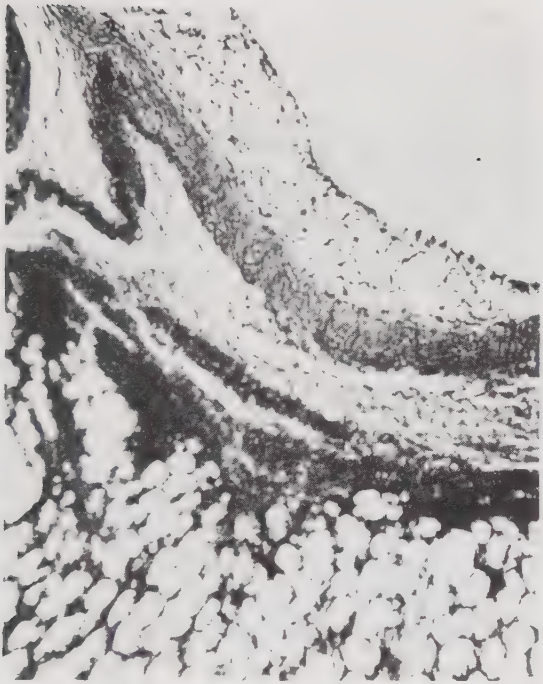


Abbildung 126: Synovialgewebe an der Basis der Patella vom Kniegelenk des Huhns 12 Wochen nach wöchentlicher intraartikulärer Arthroseinduzierung durch Natriummonojodacetat und gleichzeitiger Behandlung mit 0,01 mg Biphenylessigsäure. Geringgradige Fibrosierung des subsynoviozytischen Gewebes mit einschichtiger Synoviozytenzellreihe der Intima.
Färbung: Masson's Trichrome nach Goldner
Topographische Lokalisation II 3
Abbildungsmaßstab 105:1

kollagenhaltigen Gewebe gebildete Schicht von der Intima synovialis getrennt. Diese kollagenreiche Bindegewebsschicht ist jedoch erheblich schmaler als bei unseren Versuchsserien, bei denen allein Natriummonojodacetat appliziert wurde. Auch gegenüber der durch Natriummonojod-

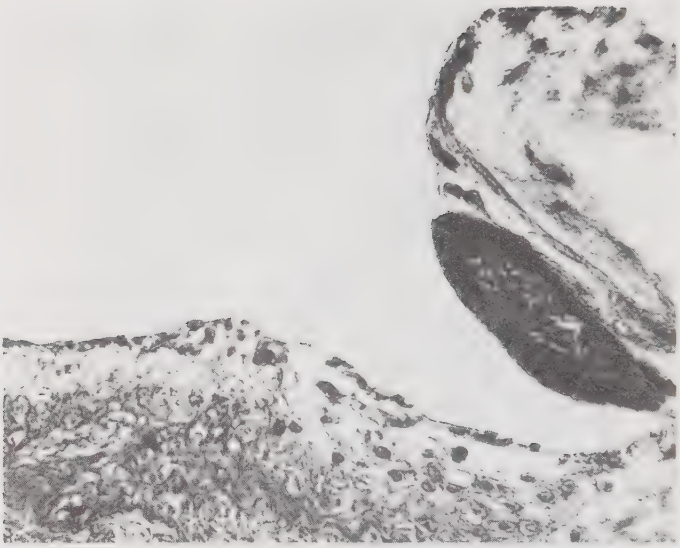


Abbildung 127: Corpus adiposum infrapatellare vom Kniegelenk des Huhns mit zellreichem subsynoviozytischen Bindegewebe, welches mit zahlreichen Fibroblasten durchsetzt ist. Rechts im Bild ist ein Fibrinklumpen der Intima synovialis aufgelagert. (Arthroseauslösung durch wöchentliche intraartikuläre Applikation von 0,4 mg Natriummonojodacetat und gleichzeitige Behandlung mit 0,01 mg Biphenylessigsäure, Versuchsdauer 12 Wochen.)
Färbung: Masson's Trichrome nach Goldner
Topographische Lokalisation II 7
Abbildungsmaßstab 420:1

acetat induzierten Modellarthrose, die durch gleichzeitige Applikation von Fenbufen behandelt wurde, ist die subsynoviozytische Fibrosierung bei der mit Biphenylessigsäure behandelten Modellarthrose deutlich geringer. Die Intima synovialis wird normalerweise von einer singulären Zellreihe gebildet, die Synoviozyten haben längliche ovoide Form (Abb. 126). Das fibröse subsynoviozytische Gewebe besitzt zahlreiche Fibroblasten (Abb. 127). Lokal begrenzt konnten Fibrinablagerungen auf dem Synovialge-

webe zur Darstellung gebracht werden, vereinzelt auch Fibrinklumpen (Abb. 127 und 128).

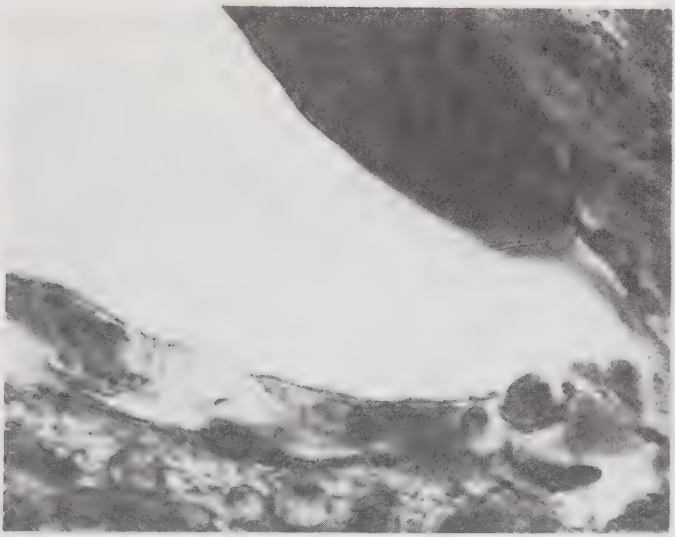


Abbildung 128: Ausschnitt aus Abbildung 127 in anderer Färbung.
Färbung: HE
Topographische Lokalisation II 7
Abbildungsmaßstab 1050:1

Große Auffaltungen sind vor allem an ihrer Basis mit einer mehrzelligen Synoviozytenschicht bedeckt, die Hyperplasie der Intima synovialis erreicht u.U. ein mittleres Ausmaß. Dabei kann an einigen Stellen "Palisading" beobachtet werden (Abb. 129).

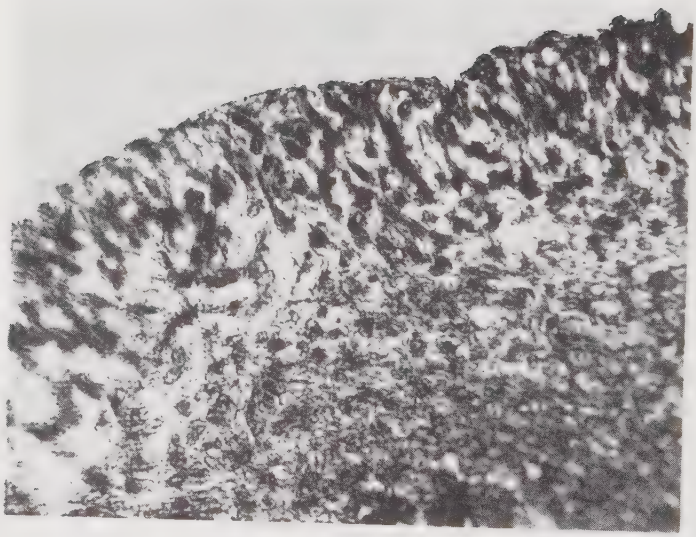


Abbildung 129: Synovialgewebe vom Kniegelenk des Huhns 12 Wochen nach wöchentlicher intraartikulärer Applikation von 0,4 mg Natriummonojodacetat und gleichzeitiger Behandlung mit 0,01 mg Biphenylessigsäure. Kollagenreiches subsynoviozytisches Bindegewebe mit aufgelagerter hyperplasierter Intima synovialis. Die Synoviozyten sind palisadenartig angeordnet.
Färbung: Masson's Trichrome nach Goldner
Topographische Lokalisation II 3
Abbildungsmaßstab 420:1

Im fibrösen subsynoviozytischen Gewebe, aber auch im adipösen Gewebe finden sich zahlreiche englumige Blutgefäße, größtenteils Arterien (Abb. 130), die pathomorphologisch nicht auffällig verändert sind. Es lassen sich vereinzelt Infiltrate von Blutzellen zur Darstellung bringen (Abb. 131). In einigen Bereichen des subsynoviozytischen Gewebes fallen Gefäße auf, die wahrscheinlich nach Thrombose von invadierenden Fibroblasten organisiert werden (Abb. 132).

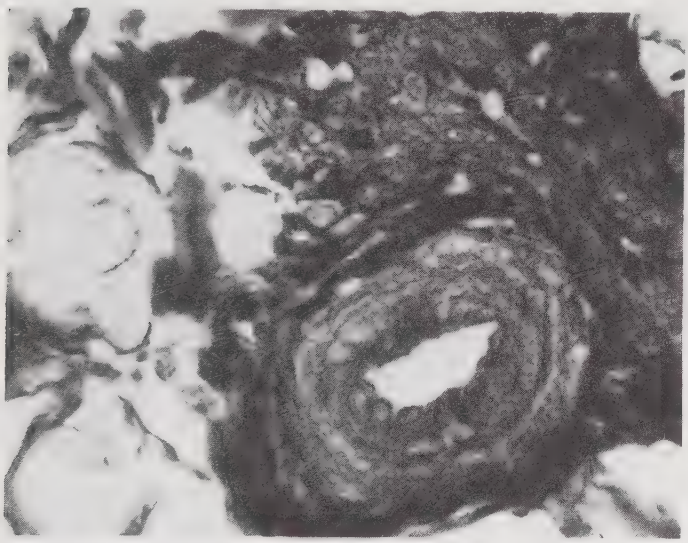


Abbildung 130: Arterie aus dem subsynoviozytischen Gewebe des Corpus adiposum infrapatellare an der Basis des Meniscus 12 Wochen nach intraartikulärer Applikation von 0,4 mg Natriummonojodacetat und gleichzeitiger Behandlung mit 0,01 mg Biphenylessigsäure.
Färbung: Van Gieson
Topographische Lokalisation II 7
Abbildungsmaßstab 1050:1

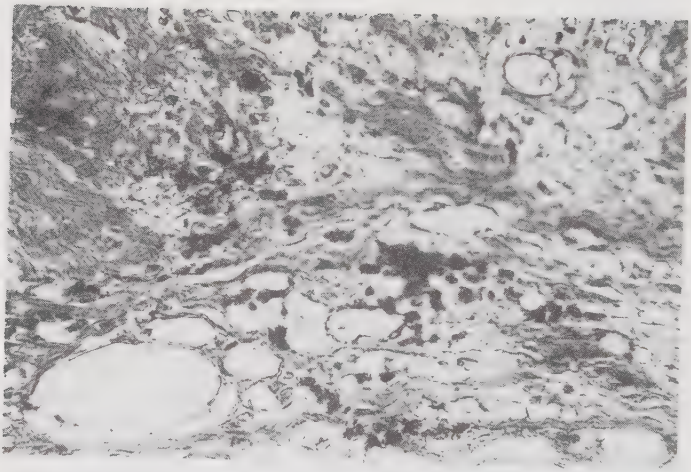


Abbildung 131: Ausschnitt aus dem infrapatellaren Fettkörper vom Huhn 12 Wochen nach intraartikulärer Applikation von 0,4 mg Natriummonojodacetat und gleichzeitiger Verabreichung von 0,01 mg Biphenylessigsäure. Im subsynoviozytischen Gewebe sind diffuse Infiltrate von Blutzellen auszumachen.
Färbung: Masson's Trichrome nach Goldner
Topographische Lokalisation II 6
Abbildungsmaßstab 420:1

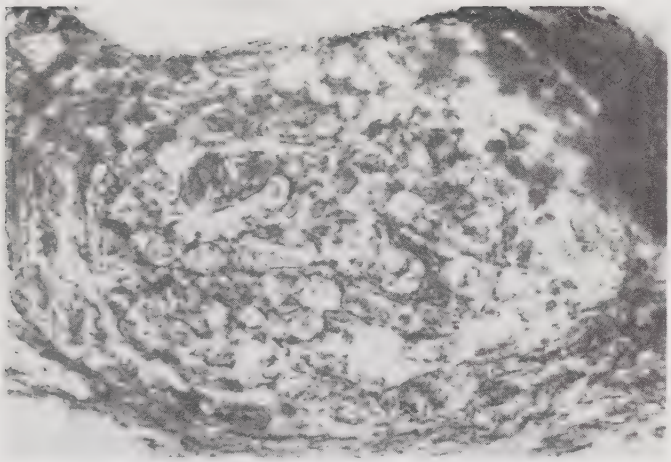


Abbildung 132: Kleine Arterie im subsynoviozytischen Gewebe des infrapatellaren Fettkörpers vom Huhn nach Thrombose mit eingewanderten Fibroblasten. (Arthroseauslösung durch wöchentliche intraartikuläre Applikation von 0,4 mg Natriummonojodacetat und gleichzeitige Behandlung mit 0,01 mg Biphenylessigsäure, Versuchsdauer 12 Wochen.)
Färbung: Masson's Trichrome nach Goldner
Topographische Lokalisation II 6
Abbildungsmaßstab 1050:1

3.2.3. Einfluß verschiedener nichtsteroidaler Antirheumatika auf das histomorphologische Erscheinungsbild des Synovialgewebes vom Huhn.

3.2.3.1. Einfluß von Fenbufen. Nach wöchentlichen intraartikulären Applikationen von 0,5 mg Fenbufen imponiert die Synovialis vom adipösen Typ nach 12 Wochen Versuchsdauer durch leichte Hyperplasie der Synoviozyten (Abb. 133 und 134) bei allenfalls mäßiger Hypertrophie der Zellen. Die Synoviozyten erscheinen dabei in spheroider Form (Abb. 133). Sub-

synoviozytische Gefäße sind im allgemeinen weitlumiger (Abb. 134) als bei den Kontrollen, und sie sind hyperämisch. Perivaskuläre Infiltrate sind nicht beobachtet worden, auch ist eine Fibrosierung des subsynoviozytischen Gewebes als Folge einer voraufgegangenen entzündlichen Reaktion in unseren Präparaten nicht aufgetreten. Zottenbildung und Knorpel- oder Knochendetritus konnte ebenfalls nicht nachgewiesen werden.

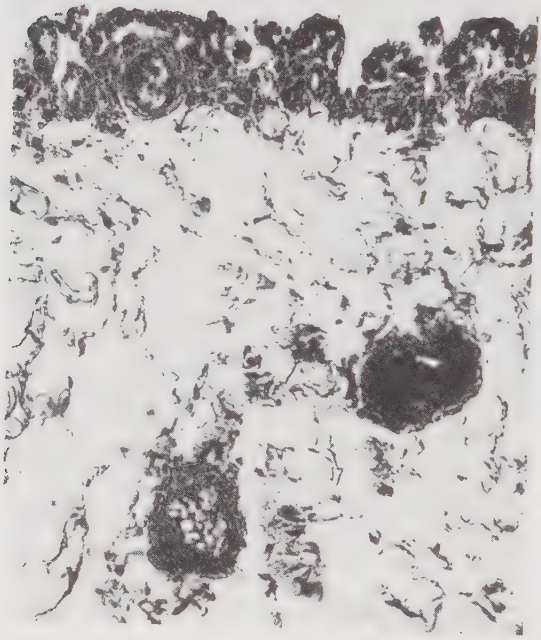


Abbildung 133: Infrapatellarer Fettkörper vom Huhn 12 Wochen nach intraartikulärer Applikation von 0,5 mg Fenbufen. Die Intima synovialis bildet lokal begrenzte Auffaltungen, welche mit leichter Synoviozytenhyperplasie einhergehen.
Färbung: HE
Topographische Lokalisation II 6
Abbildungsmaßstab 265:1

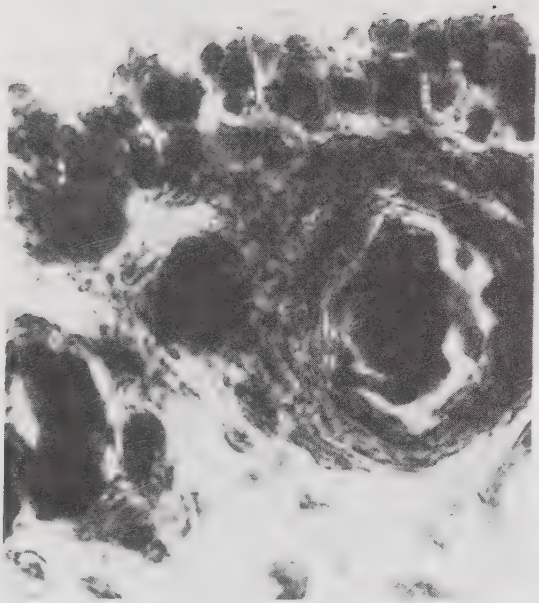


Abbildung 134: Corpus adiposum infrapatellare vom Huhn. Synoviozyten-hyperplasie und subsynoviozytische hyperämische Gefäße. (Wöchentliche intraartikuläre Applikation von 0,5 mg Fenbufen, Versuchsdauer 12 Wochen.)
Färbung: Masson's Trichrome nach Goldner
Topographische Lokalisation II 6
Abbildungsmaßstab 1050:1

Nach wöchentlicher intraartikulärer Applikation von 2,0 mg Fenbufen erscheint das Corpus adiposum infrapatellare nach 12 Wochen Versuchsdauer nicht fibrosiert. Die Synovialis besitzt im allgemeinen ein bis zwei Synoviozytenschichten, welche die Intima synovialis bilden (Abb. 135). Das subsynoviozytische Gewebe ist unauffällig, nur in den Bereichen, wo sich Zotten ausbilden, ist es fibrosiert (Abb. 136). Die Blutgefäße sind ebenfalls nicht auffällig verändert, hyperämische Gefäße sind selten nachzuweisen (Abb. 137). Perivaskuläre Infiltrate konnten nicht beobachtet werden.

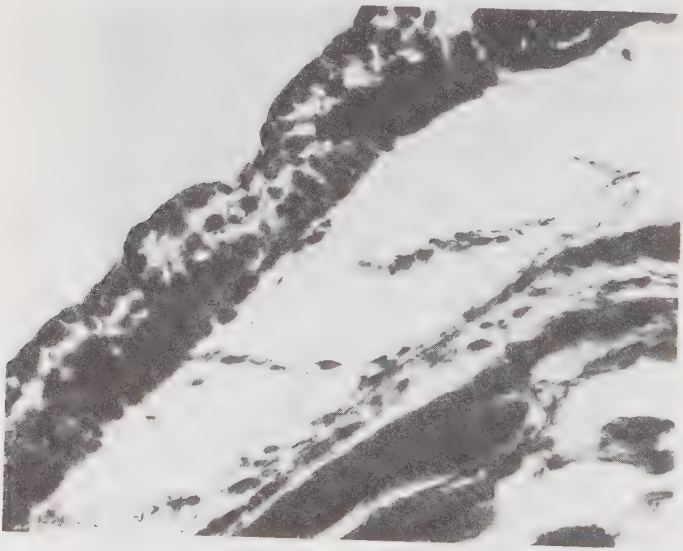


Abbildung 135: Synovialgewebe aus dem infrapatellaren Fettkörper vom Huhn nach wöchentlichen intraartikulären Applikationen von 2,0 mg Fenbufen. Weitgehend normales Erscheinungsbild der Intima synovialis nach 12 Wochen Versuchsdauer.
Färbung: HE
Topographische Lokalisation II 6
Abbildungsmaßstab 420:1

Abbildung 136: Fibrosierte Zotte aus dem Synovialgewebe vom Huhn. (Wöchentliche intraartikuläre Applikation von 2,0 mg Fenbufen, Versuchsdauer 12 Wochen.)
Färbung: HE
Topographische Lokalisation II 3
Abbildungsmaßstab 265:1

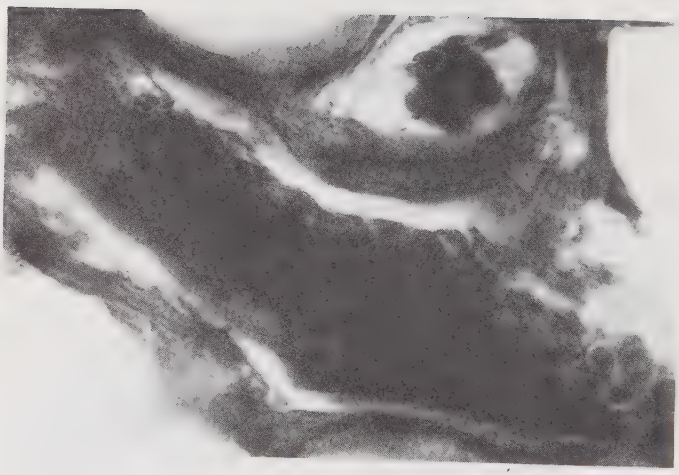


Abbildung 137: Ausschnitt aus dem subsynoviozytischen Synovialgewebe vom Huhn mit einem im Fettgewebe eingelagerten hyperämisierten Blutgefäß. (Wöchentliche intraartikuläre Applikation von 2,0 mg Fenbufen, Versuchsdauer 12 Wochen.)
Färbung: HE
Topographische Lokalisation II 3
Abbildungsmaßstab 1050:1

3.2.3.2. Einfluß von Diclofenac auf das histomorphologische Erscheinungsbild des Synovialgewebes vom Huhn. Fünf Tage nach zweimaliger intraartikulärer Applikation von 1,0 mg Diclofenac zeigt das adipöse Synovialgewebe keine Irritationen (Abb. 138). Die Intima synovialis ist im allgemeinen aus einer einzelligen Synoviozytenschicht aufgebaut (Abb. 139). Blutgefäße sind nicht auffallend verändert, Hyperämisierung konnte in dieser Versuchsserie nicht beobachtet werden.

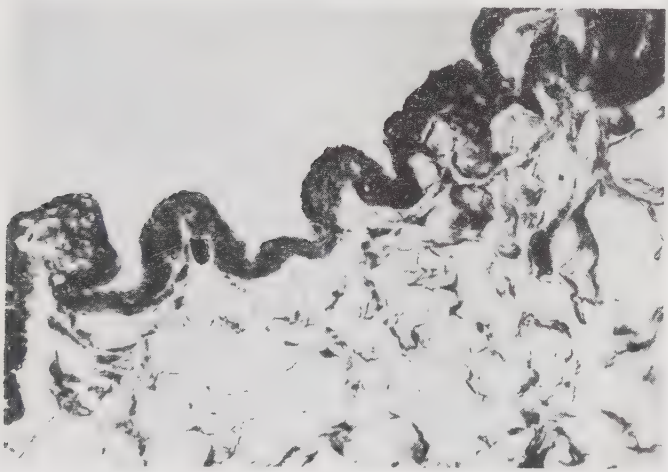


Abbildung 138: Synovialgewebe vom adipösen Typ des Kniegelenks vom Huhn 5 Tage nach zweimaliger intraartikulärer Applikation von 1,0 mg Diclofenac. Die leicht aufgefaltete Intima synovialis ist durch eine nur schmale kollagenhaltige Schicht vom darunterliegenden adipösen Gewebe getrennt.
Färbung: Masson's Trichrome nach Goldner
Topographische Lokalisation II 3
Abbildungsmaßstab 265:1

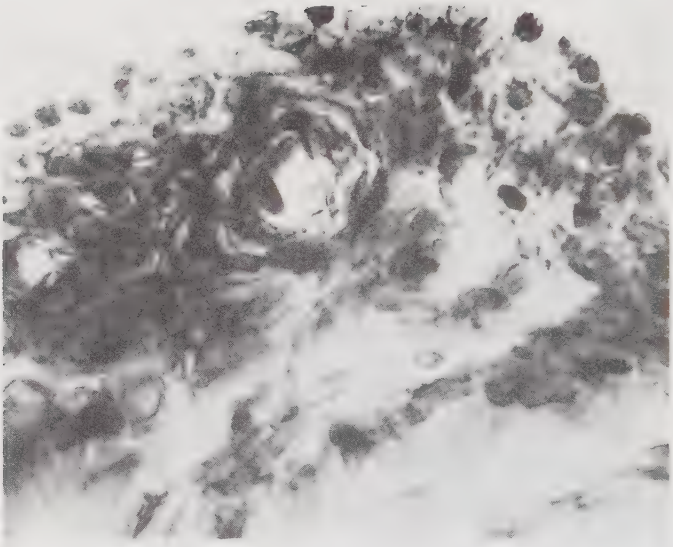


Abbildung 139: Ausschnitt aus dem Synovialgewebe vom adipösen Typ mit einreihiger Intima synovialis und kleinem Gefäß im subsynoviozytischen kollagenhaltigen Gewebe. (Intraartikuläre Applikation von 2x1,0 mg Diclofenac, Versuchsdauer 5 Tage.)
Färbung: Masson's Trichrome nach Goldner
Topographische Lokalisation II 3
Abbildungsmaßstab 1050:1

Die folgenden Mikrophotographien zeigen die histomorphologischen Alterationen des Synovialgewebes vom Huhn 16 Wochen nach wöchentlicher intraartikulärer Applikation von 2,0 mg Diclofenac. Der infrapatellare Fettkörper ist durch eine vaskularisierte fibröse Gewebeschicht von der Intima synovialis getrennt, die in weiten Bereichen eine unauffällige Deckzellschicht aus ein bis höchsten zwei Synoviozytenreihen ausbildet (Abb. 140 und 141). Bindegewebige Auswüchse waren auffallend vasku-

larisiert und besaßen eine Intima synovialis aus vier bis fünf Synoviozytenreihen (Abb. 142). Perivaskuläre Infiltrate konnten nicht beobachtet werden. Die in fibrösem Gewebe eingelagerten Gefäße waren jedoch hyperämisiert (Abb. 143).

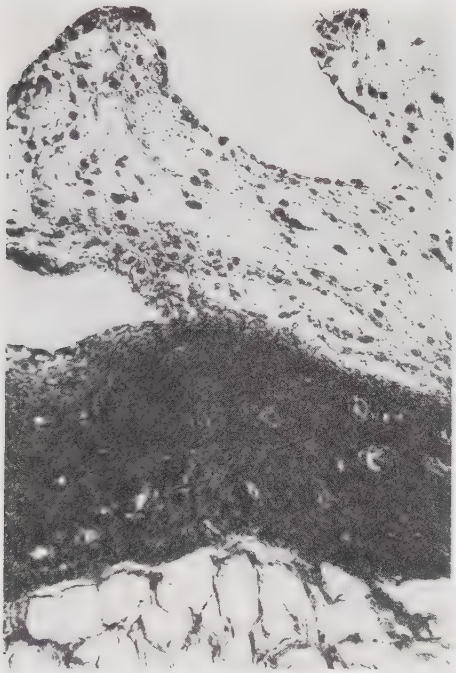


Abbildung 140: Infrapatellarer Fettkörper vom Kniegelenk des Huhns 16 Wochen nach wöchentlicher intraartikulärer Applikation von 2,0 mg Diclofenac. Deutliche Auffaltung der Intima synovialis über breiter kollagenhaltiger Bindegewebsschicht mit auffälliger Vaskularisierung.
Färbung: Masson's Trichrome nach Goldner
Topographische Lokalisation II 6
Abbildungsmaßstab 265:1

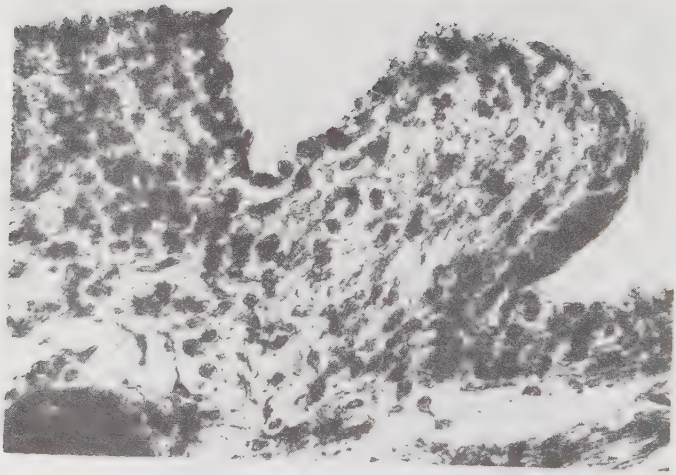


Abbildung 141: Aufgefaltete Intima synovialis mit aufgelockertem subsynoviozytischen Bindegewebe. (Wöchentliche intraartikuläre Applikation von 2,0 mg Diclofenac, Versuchsdauer 16 Wochen.)
Färbung: Masson's Trichrome nach Goldner
Topographische Lokalisation II 3
Abbildungsmaßstab 420:1

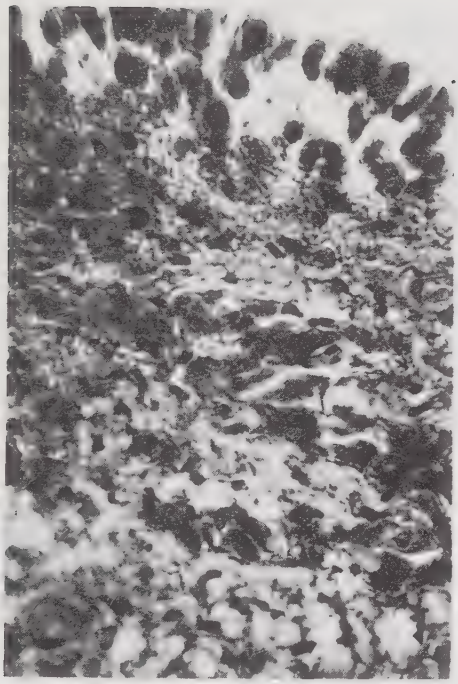


Abbildung 142: Ausschnitt aus dem Corpus adiposum infrapatellare. Die Synoviozytenschicht ist hyperplastisch verbreitert, im subsynoviozytischen Gewebe befinden sich hyperämisierte Gefäße. (Wöchentliche intraartikuläre Applikation von 2,0 mg Diclofenac, Versuchsdauer 16 Wochen.)
Färbung: Masson's Trichrome nach Goldner
Topographische Lokalisation II 6
Abbildungsmaßstab 1050:1

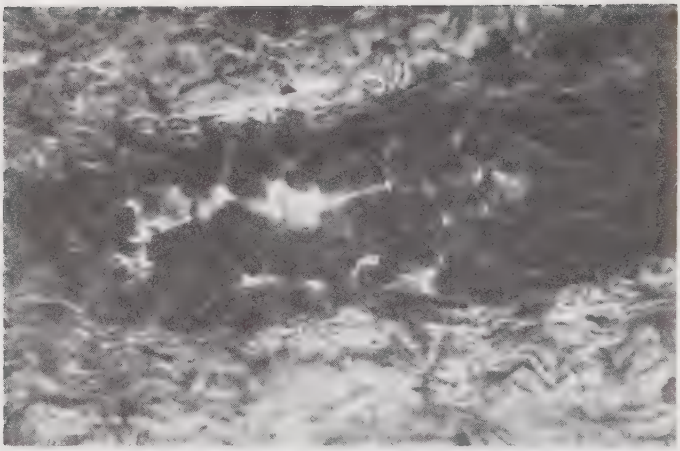


Abbildung 143: Prall gefülltes Blutgefäß aus dem subsynoviozytischen kollagenhaltigen Bindegewebe des infrapatellaren Fettkörpers. (Wöchentliche intraartikuläre Applikation von 2,0 mg Diclofenac, Versuchsdauer 16 Wochen.)
Färbung: Masson's Trichrome nach Goldner
Topographische Lokalisation II 6
Abbildungsmaßstab 1050:1

3.2.3.3. **Einfluß von Indometacin auf das histomorphologische Erscheinungsbild des Synovialgewebes vom Huhn.** Die Synovialis vom adipösen Typ ist mit einer einfachen Deckzellschicht versehen, die subsynoviozytischen Gefäße sind im allgemeinen hyperämisch (Abb. 144). Perivaskuläre Infiltration konnte nicht beobachtet werden. Das subsynoviozytische Gewebe

besteht häufig aus einer schmalen, fibrösen Bindegewebsschicht, die den Fettzellen aufgelagert ist. Zahlreiche Fibroblasten können im fibrösen Gewebe ausgemacht werden, die Synoviozyten erscheinen leicht hypertroph (Abb. 145).

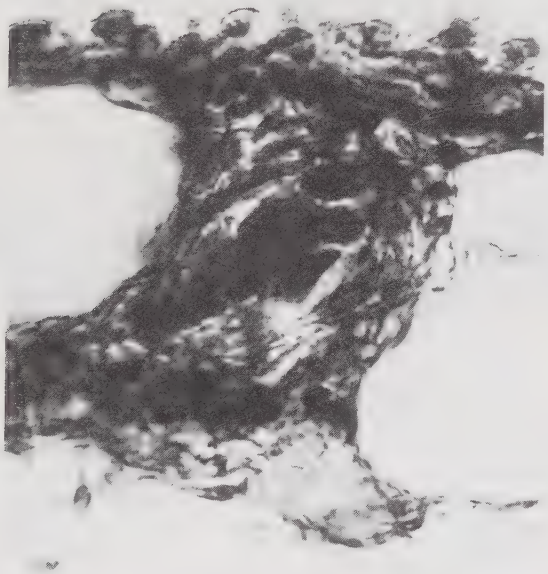


Abbildung 144: Synovialgewebe vom adipösen Typ an der Basis der Patella. Die Intima synovialis besteht aus einer einreihigen Deckzellschicht, subsynoviozytisch findet sich ein zwischen Fettzellen eingelagertes Blutgefäß. (Zweimalige intraartikuläre Applikation von 1,0 mg Indometacin, Versuchsdauer 5 Tage.)
Färbung: Masson's Trichrome nach Goldner
Topographische Lokalisation II 3
Abbildungsmaßstab 1050:1

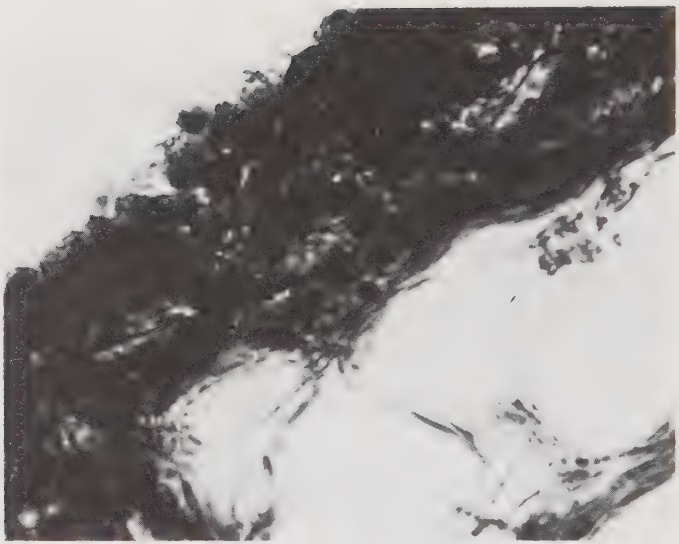


Abbildung 145: Ausschnitt aus dem Synovialgewebe vom adipösen Typ 5 Tage nach zweimaliger intraartikulärer Applikation von 1,0 mg Indometacin. Die einreihige Synoviozytenschicht ist durch eine kollagenhaltige Bindegewebsschicht deutlich von den darunterliegenden Fettzellen getrennt.
Färbung: Masson's Trichrome nach Goldner
Topographische Lokalisation II 3
Abbildungsmaßstab 1050:1

3.2.3.4. Einfluß von Natriumsalicylat auf das histomorphologische Erscheinungsbild des Synovialgewebes vom Huhn. Die Synovialis im infrapatellaren Bereich besteht aus einem mehr oder weniger breit angelegten Band aus fibrösem subsynoviozytischen Gewebe, dem eine meist ein- bis zweireihige Deckzellschicht aufgelagert ist. Lokal begrenzt läßt sich eine leichte Hyperplasie der Synoviozyten in der Intima synovialis nachweisen

(Abb. 146). Blutgefäße mit auffallend großen Gefäßlumina im fibrösen subsynoviozytischen Gewebe sind selten beobachtet worden. Sie waren jedoch in keinem Fall von perivaskulären Infiltraten begleitet.

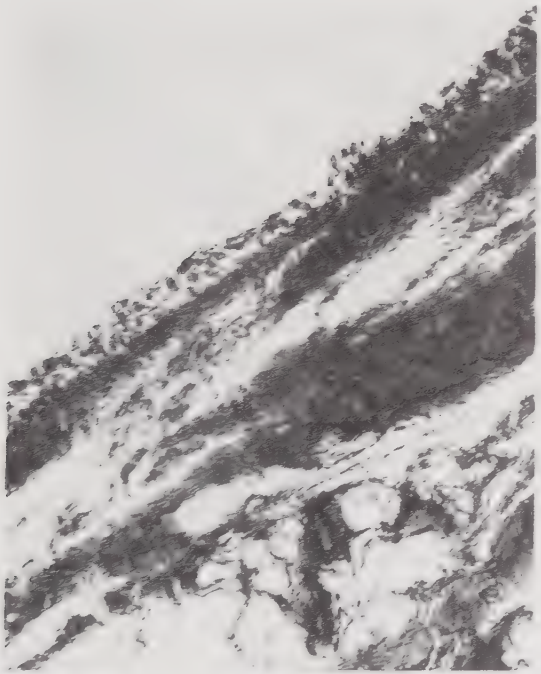


Abbildung 146: Synovialgewebe aus dem Corpus adiposum infrapatellare vom Kniegelenk des Huhns 4 Tage nach zweimaliger intraartikulärer Applikation von 20,0 mg Natriumsalicylat. Mäßig hyperplastische Reaktion der "lining cells". Das subsynoviozytische Gewebe ist von einer unterschiedlich breiten kollagenhaltigen Bindegewebsschicht durchzogen.
Färbung: Masson's Trichrome nach Gomner
Topographische Lokalisation: R 6
Abbildungsmaßstab 265:1

3.2.4. Der Einfluß von Dexamethason und chondroprotektiven Substanzen auf das histomorphologische Erscheinungsbild des Synovialgewebes vom Huhn

In zahlreichen Untersuchungen über die Wirkung verschiedener Antirheumatika auf das artikuläre Knorpelgewebe, die in unserer Arbeitsgruppe durchgeführt worden sind, konnten durch intraartikuläre Applikation des Kortikosteroids Dexamethason ins Kniegelenk der Versuchstiere definierte Knorpelschädigungen hervorgerufen werden. Das Ausmaß dieser Alterationen läßt eine unkritische Anwendung von Dexamethason während schmerzhafter entzündlicher Phasen der Arthrose nicht zu. Vielmehr muß die Indikation sehr streng gestellt werden, und es sollten, wenn die Therapie mit Kortikosteroiden als unumgänglich angesehen wird, gleichzeitig Substanzen verabreicht werden, die chondroprotektive Eigenschaften besitzen (KALBHEN 1982a). Im Rahmen der tierexperimentellen Arthrosestudien in unserer Arbeitsgruppe sind derartige Substanzen zusammen mit Dexamethason am Gelenkknorpel untersucht worden. Um die Frage, welche Wirkung die Chondroprotektiva auf die durch Dexamethason induzierte Modellarthrose entfalten, umfassend diskutieren zu können, sind Befunde am Synovialgewebe unerläßlich. Deshalb haben wir den Einfluß von Dexamethason und chondroprotektiven Substanzen auf das histomorphologische Erscheinungsbild des Synovialgewebes vom Huhn untersucht.

3.2.4.1. Histomorphologische Alterationen des Synovialgewebes bei einer durch Dexamethason induzierten Modellarthrose. Der infrapatellare Fettkörper ist 6 Wochen nach wöchentlicher intraartikulärer Applikation von 1,0 mg Dexamethason im allgemeinen von einer ein- bis zweischichtigen Intima synovialis bedeckt. Das subsynoviozytische Gewebe ist vom adipösen Typ (Abb. 147). Lokale Bereiche mit leicht hyperplastischer Deckzellschicht werden beobachtet, meist an den Stellen, wo das subsynoviozytische Gewebe fibrosiert ist (Abb. 148). Zahlreiche Blutgefäße, z.T. in unmittelbarer Nähe zur Intima lokalisiert, sind nachzuweisen (Abb. 149). Hyperämie oder perivaskuläre Infiltration kann in diesem Stadium nicht beobachtet werden.

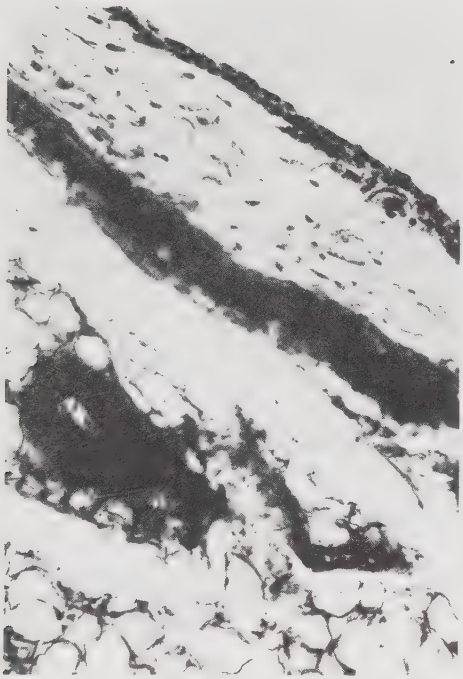


Abbildung 147: Infrapatellarer Fettkörper vom Kniegelenk des Huhns 6 Wochen nach wöchentlicher intraartikulärer Applikation von 1,0 mg Dexamethason.
Färbung: Masson's Trichrome nach Goldner
Topographische Lokalisation II 6
Abbildungsmaßstab 265:1

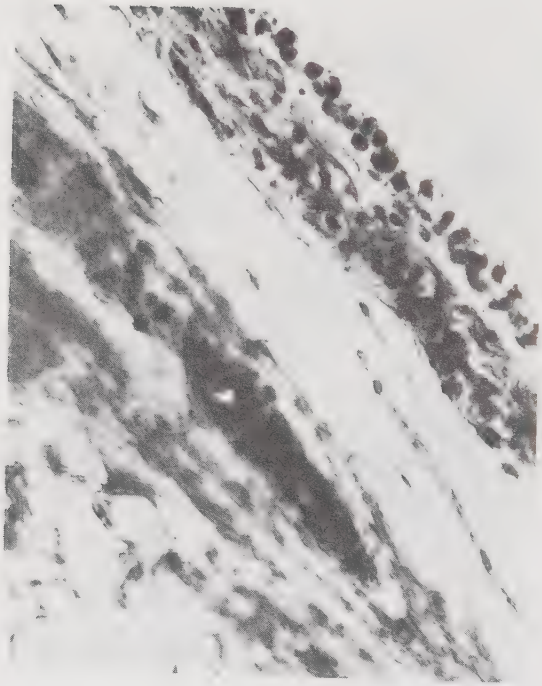


Abbildung 148: Synovialgewebe vom adipösen Typ mit leichter hyperplastischer Reaktion der Deckzellschicht. (Wöchentliche intraartikuläre Applikation von 1,0 mg Dexamethason, Versuchsdauer 6 Wochen.)
Färbung: Masson's Trichrome nach Goldner
Topographische Lokalisation II 3
Abbildungsmaßstab 420:1

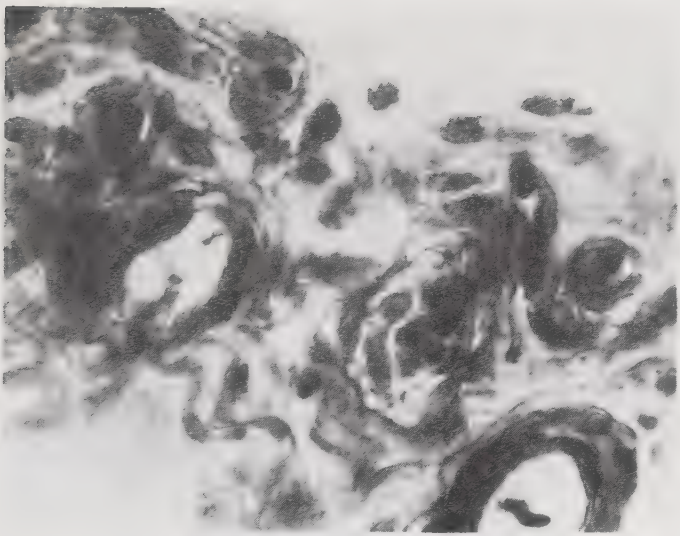


Abbildung 149: Blutgefäße aus dem Bereich der ventralen Femurumschlagsfalte. (Wöchentliche intraartikuläre Applikation von 1,0 mg Dexamethason, Versuchsdauer 6 Wochen.)
Färbung: Masson's Trichrome nach Goldner
Topographische Lokalisation II 2
Abbildungsmaßstab 1050:1

Nach 12 Wochen Versuchsdauer ist der infrapatellare Fettkörper durch eine fibröse Schicht von der Intima synovialis getrennt. Das die Intima unterfütternde kollagenhaltige Bindegewebe ist durch Blutgefäße von imponierender Größe auffallend vaskularisiert. Die Intima synovialis wird meist von einer einfachen Synoviozytenreihe gebildet, die Synovialzellen sind ovoid und mit ihrer Längsachse parallel zur Intima ausgerichtet (Abb. 150 und 151). An einigen Stellen fehlt eine Deckzellschicht (Abb. 152).

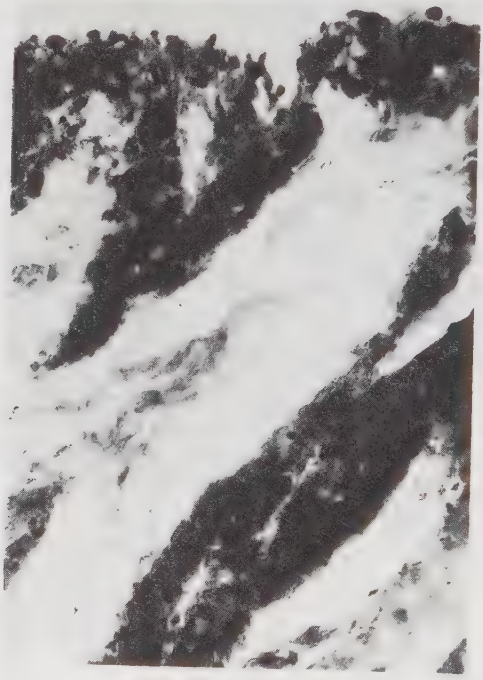


Abbildung 150: Synovialgewebe vom Kniegelenk des Huhns 12 Wochen nach wöchentlicher intraartikulärer Applikation von 1,0 mg Dexamethason. Einfache Synoviozytenschicht über dem darunterliegenden vaskularisierten Bindegewebe.
Färbung: Masson's Trichrome nach Goldner
Topographische Lokalisation II 3
Abbildungsmaßstab 420:1

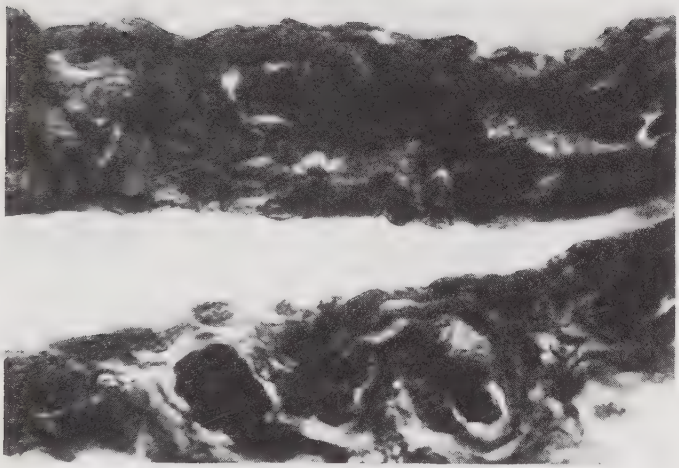


Abbildung 151: Ausschnitt aus einer kleinen Synovialzotte. Das kollagenhaltige Bindegewebe wird durch zahlreiche Venulen und Kapillaren versorgt. (Wöchentliche intraartikuläre Applikation von 1,0 mg Dexamethason, Versuchsdauer 12 Wochen.)
Färbung: Masson's Trichrome nach Goldner
Topographische Lokalisation II 3
Abbildungsmaßstab 1050:1

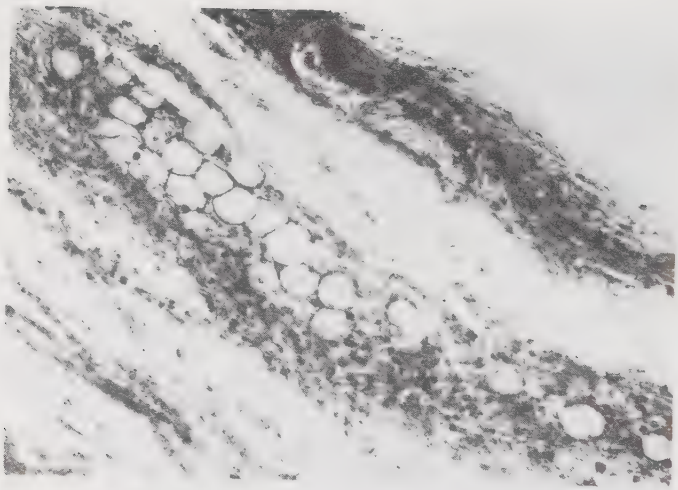


Abbildung 152: Synovialgewebe vom adipösen Typ mit fehlender Deckzellschicht 12 Wochen nach wöchentlicher intraartikulärer Applikation von 1,0 mg Dexamethason.
Färbung: Masson's Trichrome nach Goldner
Topographische Lokalisation II 3
Abbildungsmaßstab 265:1

Auffallendes Kennzeichen einer voraufgegangenen Gewebereaktion sind die Fibrinablagerungen in der Faserstruktur des fibrösen subsynoviozytischen Gewebes (Abb. 153 und 154). An diesen Stellen ist die Intima synovialis besonders zellreich.

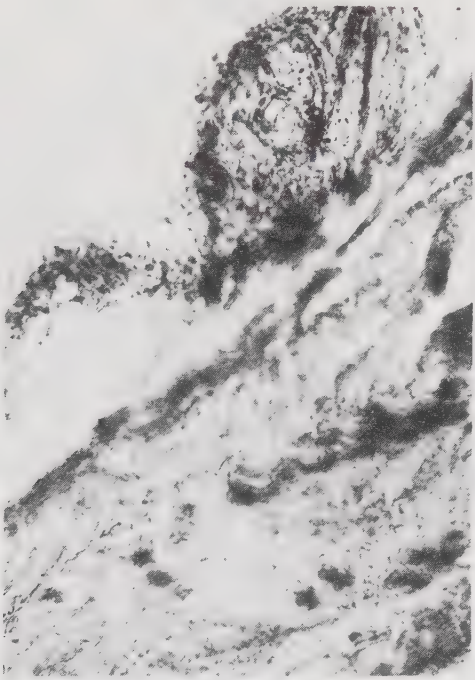


Abbildung 153: Die Deckzellschicht des Synovialgewebes aus dem Bereich der Apex patellae ist auffallend zellreich, Fibrinablagerungen sind im subsynoviozytischen Gewebe deutlich zu erkennen. (Wöchentliche intraartikuläre Applikation von 1,0 mg Dexamethason, Versuchsdauer 12 Wochen.)
Färbung: Masson's Trichrome nach Goldner
Topographische Lokalisation II 5
Abbildungsmaßstab 265:1

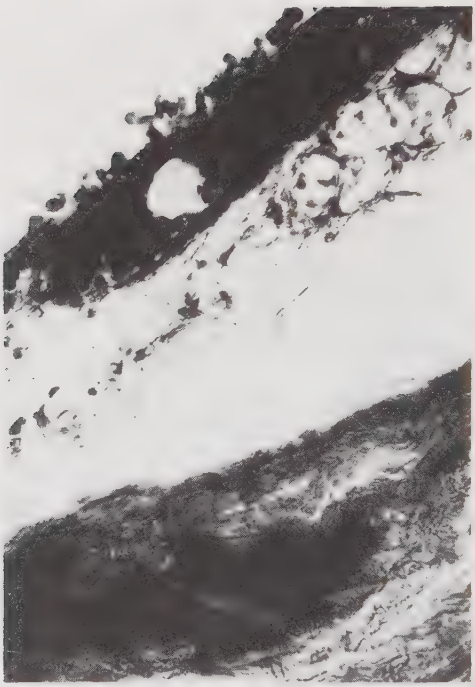


Abbildung 154: Synovialgewebe aus dem Bereich der Apex patellae mit Fibrinablagerungen im fibrösen subsynoviozytischen Gewebe und hyperämischem Blutgefäß in der Nähe der Gelenkhöhle. (Wöchentliche intraartikuläre Applikation von 1,0 mg Dexamethason, Versuchsdauer 12 Wochen.)
Färbung: Masson's Trichrome nach Goldner
Topographische Lokalisation II 5
Abbildungsmaßstab 420:1

Die subsynoviozytischen Blutgefäße besitzen oft ein auffallend weites Lumen, welches mit Erythrozyten dicht angefüllt ist. Manche dieser hyperämischen Gefäße befinden sich in unmittelbarer Nähe zur Gelenkhöhle (Abb. 154). Im adipösen Gelenkkapselgewebe sind hyperämische

Blutgefäße mit leichter perivaskulärer Infiltration verbunden (Abb. 155). Lokal begrenzt konnten wir Fettgewebsnekrosen mit Lipophagenaktivität beobachten (Abb. 155).

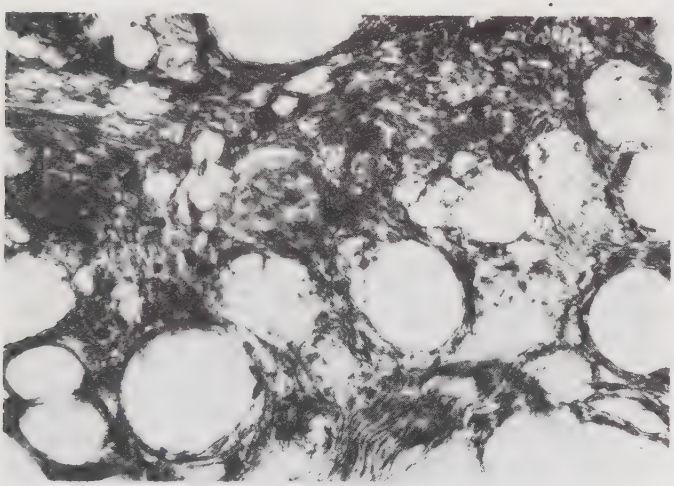


Abbildung 155: Ausschnitt aus dem adipösen Gewebe des infrapatellaren Fettkörpers mit lokal begrenzter perivaskulärer Infiltration und Lipophagenreaktion im Bereich der Fettzellen. (Wöchentliche intraartikuläre Applikation von 1,0 mg Dexamethason, Versuchsdauer 12 Wochen.)
Färbung: Masson's Trichrome nach Goldner
Topographische Lokalisation II 6
Abbildungsmaßstab 420:1

3.2.4.2. Therapie mit chondroprotektiven Substanzen (Glykosaminoglykan-Peptid-Komplex und Glykosaminoglykanpolysulfat). Die folgenden Mikrophotographien zeigen das histomorphologische Erscheinungsbild des durch wöchentliche intraartikuläre Applikation von 1,0 mg Dexamethason geschädigten Kniegelenks vom Huhn nach gleichzeitiger Verabreichung von 0,1 mg des Glykosaminoglykan-Peptid-Komplexes DAK 16. Die Versuchsdauer betrug 6 Wochen.

Bei allen Tieren dieser Serie fiel eine Intima synovialis mit starker Synoviozytenhyperplasie auf. Das Synovialgewebe bildet Villi von imponierender Größe aus (Abb. 156). Die synoviale Deckzellschicht zeigt eine Hypertrophie der Zellen von mittlerem Ausmaß.

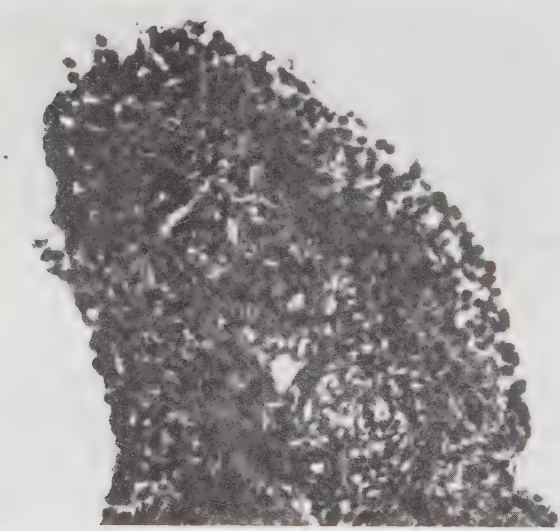


Abbildung 156: Ausschnitt aus einem bindegewebigen Villus. Die Intima synovialis ist stark hyperplasiert, das subsynoviozytische Gewebe enthält leukozytäre Infiltrate, rechts unten im Bild als fokale Akkumulation. (Arthroseauslösung durch wöchentliche intraartikuläre Applikation von 1,0 mg Dexamethason und gleichzeitige Therapie mit 0,1 mg DAK 16, Versuchsdauer 6 Wochen.)
Färbung: Masson's Trichrome nach Goldner
Topographische Lokalisation II 3
Abbildungsmaßstab 265:1

Perivaskuläre Infiltration ist im Gewebe der Synovialzotten und im subsynoviozytischen Gewebe anzutreffen (Abb. 157). Lokal begrenzt lassen sich fokale leukozytäre Akkumulationen beobachten, die durch Bereiche von nicht infiltriertem Bindegewebe voneinander getrennt sind (Abb. 156, 158, 159 und 160). Diese Reaktionen sind über das gesamte untersuchte Synovialgewebe verteilt und nicht bevorzugt topographisch lokalisierbar.

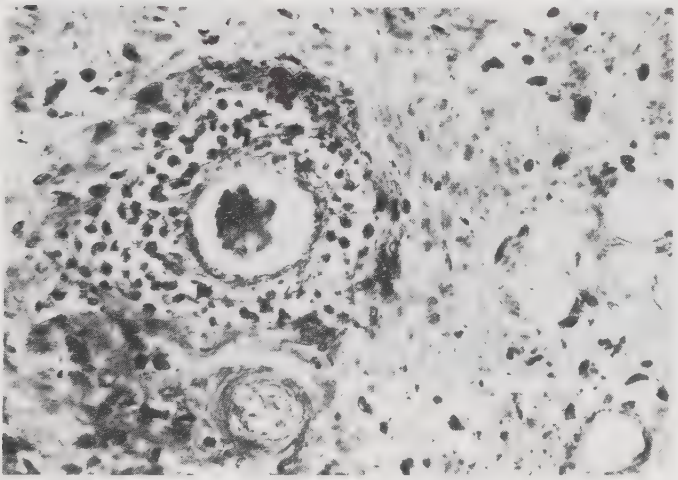


Abbildung 157: Synovialgewebe an der Basis der Patella. Perivaskuläre leukozytäre Infiltration. (Arthroseauslösung durch wöchentliche intraartikuläre Applikation von 1,0 mg Dexamethason und gleichzeitige Therapie mit 0,1 mg DAK 16, Versuchsdauer 6 Wochen.)
Färbung: Masson's Trichrome nach Goldner
Topographische Lokalisation II 3
Abbildungsmaßstab 420:1

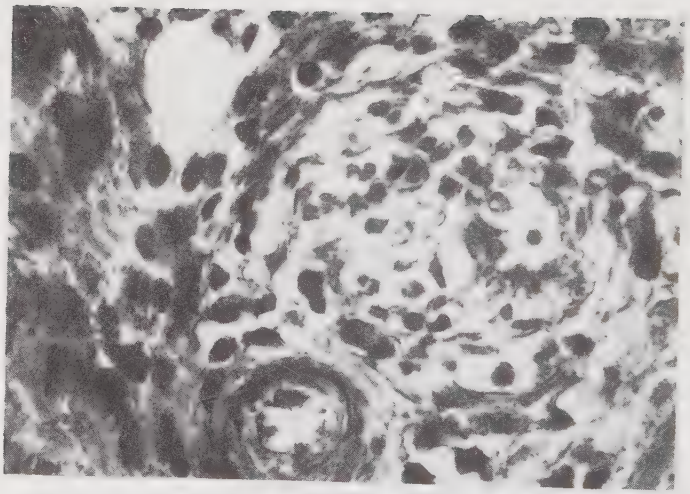


Abbildung 158: Ausschnitt aus Abbildung 156.
Färbung: Masson's Trichrome nach Goldner
Topographische Lokalisation II 3
Abbildungsmaßstab 1050:1

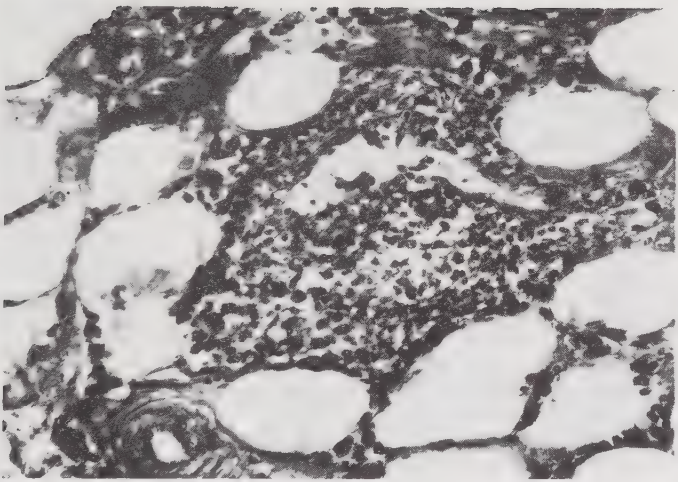


Abbildung 159: Fokale leukozytäre Akkumulation im adipösen subsynoviozytischen Gewebe an der Basis der Patella. (Arthroseauslösung durch wöchentliche intraartikuläre Applikation von 1,0 mg Dexamethason und gleichzeitige Therapie mit 0,1 mg DAK 16, Versuchsdauer 6 Wochen.)
Färbung: Masson's Trichrome nach Goldner
Topographische Lokalisation II 3
Abbildungsmaßstab 420:1

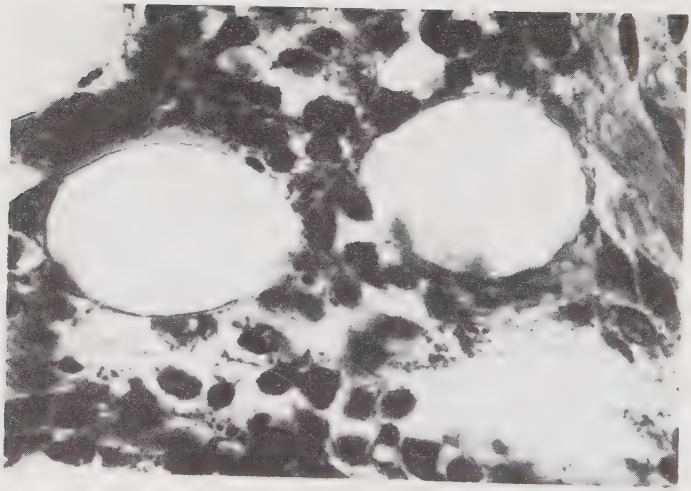


Abbildung 160: Subsynoviozytisches adipöses Gewebe mit entzündlichen Infiltraten. (Arthroseauslösung durch wöchentliche intraartikuläre Applikation von 1,0 mg Dexamethason und gleichzeitige Verabreichung von 0,1 mg DAK 16, Versuchsdauer 6 Wochen.)
Färbung: Masson's Trichrome nach Goldner
Topographische Lokalisation II 3
Abbildungsmaßstab 1050:1

Bei unserer durch gleichzeitige Verabreichung von 0,1 mg Glykosaminoglykanpolysulfat (GAGPS) behandelten Dexamethason-induzierten Arthrose zeigen sich am Synovialgewebe nach 6 Wochen Versuchsdauer qualitativ gleichartige histomorphologische Veränderungen.

Das histomorphologische Erscheinungsbild des Synovialgewebes vom Huhn 12 Wochen nach einer mit chondroprotektiven Substanzen behandelten Dexamethason-induzierten Gonarthrose demonstrieren die folgenden mikrophotographischen Aufnahmen.

Nach gleichzeitiger Verabreichung von 0,1 mg DAK 16 erscheint die Intima synovialis der Hühner lokal hyperplasiert (Abb. 161). Die Hyperplasie der Synoviozyten ist von mittlerer Intensität, besonders an der Basis patellae, wo sich Synovialfalten ausgebildet haben (Abb. 161). Das subsynoviozytische Gewebe ist dort aufgelockert und enthält zahlreiche Fibrozyten und Fibroblasten. Die Intima synovialis des infrapatellaren Fettkörpers wird von einer einreihigen Synoviozytenschicht gebildet, die von einer mäßig fibrosierten kollagenhaltigen Bindegewebsschicht unterlagert ist. Die genannten histomorphologischen Erscheinungen sind geringgradiger ausgeprägt als in der Versuchsserie, die unter sonst gleichen Bedingungen nach einem Zeitraum von sechs Wochen untersucht worden ist.

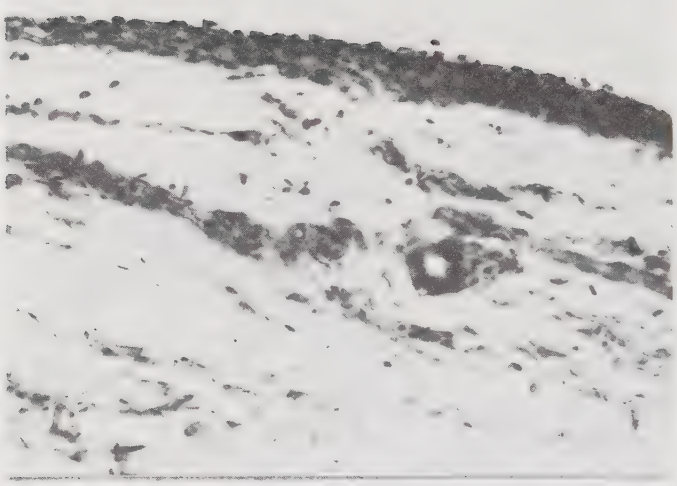


Abbildung 161: Synovialgewebe vom Kniegelenk des Huhns mit mittelgradiger Synoviozytenhyperplasie im Bereich der Basis patellae. (Arthroseauslösung durch wöchentliche intraartikuläre Applikation von 1,0 mg Dexamethason und gleichzeitige Therapie mit 0,1 mg DAK 16, Versuchsdauer 12 Wochen.)
Färbung: HE
Topographische Lokalisation II 3
Abbildungsmaßstab 265:1

Nach Behandlung der Modellarthrose mit 0,1 mg GAGPS ist das Synovialgewebe in weiten Bereichen des infrapatellaren Fettkörpers von einer Intima synovialis aus einer einreihigen Synoviozytenschicht bedeckt. Das subsynoviozytische Gewebe ist dabei nur wenig breit fibrosiert. In den Bereichen, wo das Synovialgewebe Falten ausbildet, zeigt das histologische Bild leichte bis mittlere Hyperplasie der Synoviozyten. Das darunterliegende Gewebe ist auffallend zellreich (Abb. 162), wobei Fibroblasten,

Fibrozyten und einige Plasmazellen und Lymphozyten beobachtet werden können. Einige kleine Villi mit einzelliger Deckzellschicht können nachgewiesen werden, Synovialzotten von größerem Ausmaß sind jedoch selten.

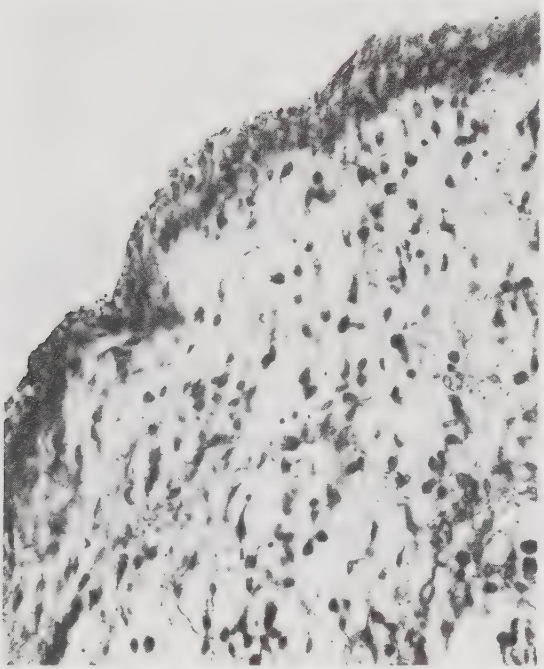


Abbildung 162: Corpus adiposum infrapatellare vom Kniegelenk des Huhns 12 Wochen nach wöchentlicher intraartikulärer Applikation von 1,0 mg Dexamethason und gleichzeitiger Therapie mit 0,1 mg GAGPS. Leichte hyperplastische Reaktion der Deckzellschicht mit darunterliegendem zellreichem subsynoviozytischen Gewebe.
Färbung: HE
Topographische Lokalisation II 6
Abbildungsmaßstab 265:1

Lokale Zellansammlungen im subsynoviozytischen Gewebe, wie in Abbildung 163 demonstriert, sind seltene Ereignisse. Die Zellansammlungen bestehen aus mononukleären Zellen von ovoider Form.

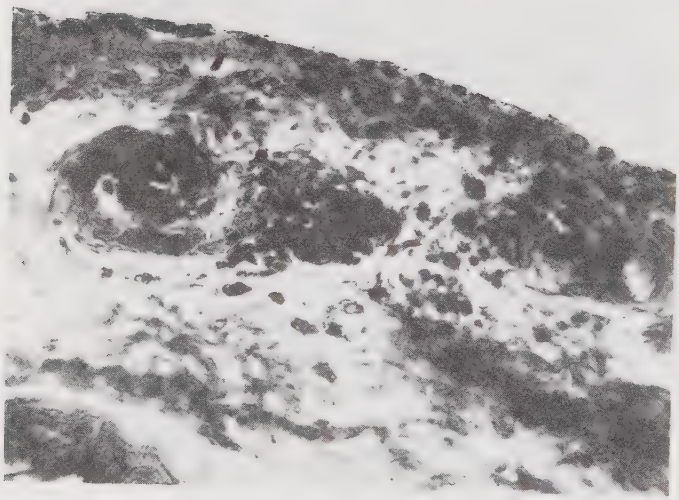


Abbildung 163: Synovialgewebe an der Basis der Patella mit fokaler Zellakkumulation 12 Wochen nach wöchentlicher intraartikulärer Applikation von 1,0 mg Dexamethason und gleichzeitiger Therapie mit 0,1 mg GAGPS. Färbung: Masson's Trichrome nach Goldner
Topographische Lokalisation II 3
Abbildungsmaßstab 420:1

In den Versuchsserien, in denen eine durch Dexamethason induzierte Modellarthrose gleichzeitig mit chondroprotektiven Substanzen therapiert wurde, zeigte das Synovialgewebe die gleichen histomorphologischen Alterationen wie die allein mit Dexamethason behandelten Versuchstiere. Unsere Befunde bestätigen die durch das Kortikosteroid hervorgerufenen progredienten Knorpelschädigungen, die zu einer ausgeprägten Begleitsynovitis führen. In unseren Untersuchungen haben die chondroprotektiven Substanzen Glykosaminoglykan-Peptid-Komplex (DAK 16) und Glykosaminoglykanpolysulfat (GAGPS) nach sechs Wochen Versuchsdauer noch keinen wesentlichen Einfluß auf das artikuläre Knorpelgewebe entfaltet. Da aber nach 12 Wochen bereits eine deutlich geringgradigere Fibrosierung des subsynoviozytischen Gewebes gegenüber den allein mit Dexamethason behandelten Tieren auszumachen ist, können wir hieraus schließen, daß die Chondroprotektiva erst nach sechs Wochen in der Lage sind, die Progredienz der durch Dexamethason induzierten Knorpeldegeneration aufzufangen. Die Begleitsynovitis ist durch diesen knorpelschützenden Effekt weniger lange aktiviert, was sich in unseren Versuchsserien durch eine geringere Fibrose des adipösen Synovialgewebes manifestiert. Dies ist als positiver Einfluß der chondroprotektiven Substanzen auf die Synovialis im Verlauf einer Knorpeldegeneration zu werten, vorausgesetzt, daß sie lange genug eingesetzt werden. Ob die von uns untersuchten Chondroprotektiva auch einen negativen Einfluß auf das Gelenkkapselgewebe ausüben, können wir anhand unserer Versuchsanordnung nicht entscheiden.

4. DISKUSSION

Wir haben in den Versuchsserien am Rattenkniegelenk durch intraartikuläre Injektion von Natriummonojodacetat sowie einiger Antirheumatika eine progrediente Knorpelschädigung erzeugen können, die in Abhängigkeit von der applizierten Substanzkonzentration und der Dauer der Versuchsreihe in ihrem Schweregrad zunimmt und gut mit den von FASSBENDER (1975) und MOHR (1984) beschriebenen Knorpeldegenerationen im Verlauf der menschlichen Gonarthrose in Übereinstimmung zu bringen ist. Unsere histopathologischen Untersuchungen am Gelenkkapselgewebe zeigen nach ein bis zwei Wochen Versuchsdauer eine leichte Irritation des Synovialgewebes ohne deutliche entzündliche Reaktion. Perivaskuläre Infiltrationen von entzündlichen Zellen treten in dieser Phase nicht auf. Die Synoviozyten der Intima synovialis weisen Hyperplasie und Hypertrophie von meist geringem bis mittlerem Ausmaß auf. In diesem Stadium unserer Modellarthrose ist eine Invasion von Synoviozyten in den Tibiaknorpel auffallend.

Nach drei bis vier Wochen Versuchsdauer treten vereinzelt Reizzustände mit entzündlicher Symptomatik auf. Als Folge des Anflutens von Knorpelfragmenten reagiert das Synovialgewebe mit deutlichen histopathologischen Alterationen, Detritusbestandteile werden von der Intima synovialis umwachsen und resorbiert. Bindegewebsproliferationen insbesondere an der Basis des Meniscus treten in dieser Phase unserer Modellarthrose deutlich in Erscheinung.

Auch nach fünf bis sechs Wochen ist Knorpeldetritus im Synovialgewebe zu beobachten, der den Resorptionsprozessen des Gewebes ausgesetzt ist. Freie Gelenkkörper aus abgesprengten Knorpelstücken sind nachweisbar. Die Reaktion des Synovialgewebes ist jedoch insgesamt weniger intensiv.

Nach 17 Wochen Versuchsdauer ist in unseren Versuchsserien die Begleitsynovitis vollständig abgeklungen. Die deutliche Fibrosierung des

subsynoviozytischen Gewebes im Bereich des infrapatellaren Fettkörpers weist jedoch darauf hin, daß auch bei diesen Tiergruppen eine aktivierte Phase die experimentell induzierte Arthrose begleitet hat.

Zusammenfassend können wir feststellen, daß der Verlauf der Modellarthrosen, die durch intraartikuläre Applikation von 1,0 mg Natriummonojodacetat ausgelöst und über 17 Wochen beobachtet wurden, von einer initialen Irritation des Synovialgewebes ohne die eindeutigen Zeichen einer entzündlichen Reaktion über ein Stadium der aktivierten Arthrose nach ca. drei Wochen hin zu einem latenten Erscheinungsbild des Synovialgewebes führt. Somit stehen unsere histomorphologischen Befunde am Gelenkkapselgewebe in guter Korrelation mit dem progredienten Verlauf der Knorpelschädigungen am Rattenfemur.

Wie unsere Untersuchungen gezeigt haben, ist das Auftreten einer Begleitsynovitis bei unserer Modellarthrose auf das Anfluten von Knorpelabbauprodukten und -fragmenten auf die Synovialis zurückzuführen. Dieser pathogenetische Zusammenhang zwischen Knorpeldegeneration und Synovitis wird durch zahlreiche Untersuchungen anderer Autoren bestätigt. HULTEN und GELLERSTEDT (1941) injizierten in Tierversuchen Knorpelfragmente in den Gelenkspalt und beobachteten in der Folge eine zunehmende Fibrosierung der Gelenkkapsel in Abhängigkeit von der Anzahl der Injektionen. Sie demonstrierten ebenfalls, daß diese Knorpelfragmente von der Synovialis aufgenommen, subsynoviozytisch eingelagert und dort einer Desintegration und Digestion unterworfen werden. Ein ähnliches Experiment wurde von LLOYD-ROBERTS (1953) an Kaninchenkniegelenken durchgeführt. Eine einmalige intraartikuläre Injektion von Knorpeldetritus führte zu einer fibroblastischen Reaktion. Die Hyperplasie der Synovialzellen hielt bis zu vier Wochen nach Injektion an und begleitete die Phagozytose der Knorpelfragmente im Synovialgewebe. Eine Fibrose des Kapselgewebes ist die Folge der Hyperplasie der Synovialzellen (LLOYD-ROBERTS 1953). Nach intraartikulärer Injektion von autologen sterilen Knorpelhomogenaten in das Kniegelenk von Hunden konnten CHRISMAN et al. (1965) eine Synovitis vom fibroblastischen und Rundzelltypus beobachten, was die Untersuchungen von HULTEN und GELLER-

STEDT (1941) bzw. von LLOYD-ROBERTS (1953) bestätigte. Das Ausmaß der Fibrose des Synovialgewebes war abhängig von der Anzahl der Injektionen und damit von der Dauer der Synovitis.

Über das Schicksal des Knorpeldetritus, welcher bei der spontanen Gonarthrose der Maus vom Stamm C57 black anfällt, hat WILHELMI (1983c) berichtet. Seine histologischen Befunde stehen in sehr guter Übereinstimmung mit unseren Beobachtungen. Größere oder kleinere Knorpelsequester, die aus den gewichtsbelasteten Partien des Tibia-, seltener des Femurknorpels stammen, finden sich nach WILHELMI's Untersuchung entweder als freie Gelenkkörper im Gelenkspalt oder an die Intima synovialis angelagert. In späteren Stadien sind diese Knorpelfragmente meist von Synoviozyten umwachsen. Kleinere Detrituspartikel ließen sich in der Synovialis nachweisen, wobei das Synovialgewebe entzündlich verdickt erschien. Schwere Formen der Synovitis bei der spontanen Gonarthrose der Maus C57 black imponierten durch Schwellung des Synovialgewebes, ödematöse Auflockerung und Vasodilatation.

Die pathogenetische Funktion des Knorpelabriebs für die Entstehung der aktivierten Arthrosephase ist gesichert (OTTE 1970b). Ihre Symptomatik - Schmerz und reflektorische Dysfunktion - ist auf eine Synovitis zurückzuführen, deren pathophysiologische Grundsituation OTTE (1970b) durch drei Faktoren kennzeichnet: 1. Die Erosion des degenerierten Knorpels, 2. den Irritationsfaktor und 3. die Synovitis, welche nicht als klassische Entzündung, sondern als eine biochemisch definierbare Alteration des Gewebes verstanden wird. Diese Synovitis ist sekundär bzw. reaktiv. Ursache ist die pathologisch veränderte Gelenkfläche, von wo aus Knorpelbestandteile im Erosionsbezirk durch die Gelenkfunktion abgerieben werden, die Synovia als Kommunikationsmedium benutzen, um schließlich an der Synovialis Wirkungen auszuüben. Somit steht auch die im Rahmen unserer biochemisch induzierten Gonarthrose der Ratte auftretende "Detritus-Synovitis" als pathomorphologisches Zeichen der aktivierten Arthrose pathogenetisch in sehr guter Korrelation mit der Humanarthrose (SOREN 1978; MOHR 1984).

Der qualitative Verlauf der Modellarthrose über einen Zeitraum von ca. 17 Wochen ist durch die Wahl der Dosierung des eingesetzten arthroseauslösenden Agens Natriummonojodacetat zu beeinflussen. Nach unseren Vorversuchen hat sich eine Dosierung von 1,0 mg Natriummonojodacetat als sinnvoll erwiesen. In diesem Fall läßt sich, wie unsere Versuchsserien ausweisen, in etwa zwei bis drei Wochen das Stadium einer Begleitsynovitis bei allen von uns untersuchten Tierkollektiven erreichen. Dies steht in guter Korrelation mit dem zeitlichen Verlauf der Knorpeldestruktionen an den Femures unserer Versuchstiere.

Die Entwicklung und Bewertung der durch intraartikuläre Applikation von 1,0 mg Natriummonojodacetat induzierten Gonarthrose der Ratte ist in unserer Arbeitsgruppe von BEHRENS (1982) radiologisch und durch makroskopische Examination der eröffneten Kniegelenke dokumentiert worden. Die röntgenologischen Untersuchungen ließen nach fünf Wochen Versuchsdauer bei allen Tierkollektiven leichte degenerative Gelenkknorpelveränderungen an den Femurkondylen erkennen. Zu Versuchsende waren makroskopisch schwere Degenerationen zu beobachten, wie sie von uns in der vorliegenden Untersuchung im histologischen Präparat demonstriert werden konnten. Da bis zur ersten röntgenologisch signifikant wahrnehmbaren Knorpeldestruktion ein histomorphologisch schon beträchtlicher Knorpelverlust auftreten muß, decken sich die zeitlichen Verläufe der experimentellen Arthrosen in der Untersuchung von BEHRENS (1982) gut mit unseren histomorphologischen Befunden, die nach ca. drei Wochen bereits so beträchtliche Degenerationen aufzeigen, daß es zur Ausbildung einer durch Detritus induzierten Synovitis kommt.

Als Korrelat zu histopathologischen Untersuchungen des Synovialgewebes im Tierexperiment steht die Untersuchung von SOREN (1978) zur Verfügung, der die Histopathologie der Synoviotiden auf der Grundlage von 393 Operationspräparaten von Patienten mit Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises ausführlich beschrieben hat. Bei 74 Patienten wurde eine Begleitsynovitis bei Arthrose diagnostiziert. Die Histopathologie dieser Synovitis ist in Abschnitt 1.3.3. ausführlich besprochen worden. In Tabelle 5 haben wir die Häufigkeit einzelner histopathologischer Kriterien

bei der von SOREN untersuchten Patientengruppe mit Synovitis bei Arthrose aufgeführt, um eine Korrelation mit unseren Befunden am Rattenkniegelenk zu ermöglichen.

Tabelle 5: Synovitis bei Arthrose. Inzidenz der histopathologischen Alterationen des Synovialgewebes bei insgesamt 74 Arthrosepatienten in Prozent (nach SOREN 1978).

Hypertrophie der Synoviozyten	69
Hyperplasie der Synoviozyten	64
Fibrin auf der Synovialis: frisch	24
organisiert	14
Hyperämie der Synovialis	86
Ödem der Synovialis	39
entzündliche Zellen in perivaskulären Infiltraten	50
polymorphkernige Leukozyten in fokalen Akkumulationen	4
vorherrschend Lymphozyten in fokalen Akkumulationen	80
vorherrschend Plasmazyten in fokalen Akkumulationen	50
Histiozyten in fokalen Akkumulationen	77
polymorphkernige Leukozyten in diffusen Infiltraten	3
vorherrschend Lymphozyten in diffusen Infiltraten	15
vorherrschend Plasmazyten in diffusen Infiltraten	12
Histiozyten in diffusen Infiltraten	18
vorherrschend Lymphozyten in Knoten	5
vorherrschend Plasmazyten in Knoten	1
Hämorrhagien in der Synovialis	16
Fibroblasten in der Synovialis	15
vermehrte Fibrozyten	84
vermehrte Blutgefäße	5
Villi der Synovialis	73
Blutgefäße mit Wandverdickung	31
Knorpel und/oder Knochenfragmente ohne Entzündung	12
mit entzündlicher Reaktion	7
Fibrose der Synovialis	69

Kleine perivaskuläre und fokale Infiltrate von Lymphozyten, Plasmazyten und Histiozyten traten mit deutlicher Inzidenz auf, aber diffuse oder noduläre Infiltrate waren selten. Auf der anderen Seite war die Reaktion der Bindegewebszellen in allen Fällen von längerer Krankheitsdauer durch

leichte bis mittlere Hypertrophie und Hyperplasie der Synoviozyten und ausgedehnte Hyperzellularität der Fibrozyten des subsynoviozytischen Gewebes gekennzeichnet. In Übereinstimmung mit diesen Befunden von SOREN (1978) betonen HUTH et al. (1973) die Hyperplasie des Synovialüberzuges, das seltene Auftreten von entzündlichen Infiltraten, meist aus Lymphozyten bestehend, und auffällige Fibrose als die typischen Veränderungen der Synovialis bei der Arthrose. Der Stimulus bei der Arthrose scheint von milder Intensität, aber von langer Dauer zu sein, abhängig vom Anfluten des Detritus von der degenerierten Gelenkoberfläche und seiner pathogenen Aktivität (OTTE 1970b). So ist nach einer Markraumeröffnung infolge des vollständigen Knorpelverlustes im fortgeschrittenen Arthrosestadium mit dem Austritt von interspongiösen Granulationen in den Gelenkspalt zu rechnen, die pathophysiologischen "Zündstoff" (OTTE 1970b) an das Synovialgewebe tragen.

Die Gewebealterationen im Verlauf der experimentell induzierten Arthrose im Kniegelenk der Ratte stehen somit in sehr guter Korrelation zur Histopathologie der humanen Gonarthrose. Dies ist sowohl für die Gelenkknorpeldegenerationen als auch für die von uns beschriebenen Reaktionen des Synovialgewebes belegt (FASSBENDER 1975; MOHR 1984). Es ist abschließend noch die Frage zu klären, ob die in unserer Modellarthrose auftretende Begleitsynovitis eine sekundäre, d.h. durch gelenkinterne Irritationsfaktoren, die der degenerierenden Gelenkoberfläche entstammen, hervorgerufene Synovitis darstellt, oder ob durch die biochemisch durch Natriummonojodacetat vermittelte Noxe sowohl die Knorpeldegeneration als auch die Begleitsynovitis induziert wird.

Wird die Synovialis noxischen Agentien beliebiger Natur ausgesetzt, so reagiert sie mit einer Vergrößerung der Masse der Synoviozyten, um den metabolischen, defensiven und reparativen Anforderungen solcher Bedingungen genügen zu können (SOREN 1978). Ein Weg zu diesem Ziel ist die Vergrößerung der vorhandenen Zellen, d.h. Hypertrophie. Ein anderer besteht in der Vergrößerung der Zahl der Zellen pro Oberflächeneinheit; dieser Prozeß wird als Hyperplasie bezeichnet. Beide kompensatorische Reaktionen können zusammen auftreten. Hypertrophie ist ohne

morphometrische Methoden nur als Tendenz zu beschreiben. Dagegen ist Hyperplasie der Synoviozyten im histologischen Präparat eine augenfällige Erscheinung, die sich durch die Angabe der Anzahl der Zellschichten, welche die Intima synovialis bilden, recht gut für einen definierten Gewebebereich quantifizieren läßt. In unseren Untersuchungen am Rattenkniegelenk haben wir eine Hyperplasie der Synoviozyten bereits nach einer Woche Versuchsdauer feststellen können. Die Hypertrophie ist von mittlerem Ausmaß, d.h., die Zellkörper haben die 1 1/2-fache Größe der normalen Zelle (SOREN 1978).

Die Noxe, auf die das Synovialgewebe mit Hyperplasie und mittlerer Hypertrophie reagiert, ist die zur Arthroseauslösung injizierte Substanz Natriummonojodacetat, die nicht nur in den Stoffwechsel der Chondrozyten eingreift, sondern ebenfalls den Stoffwechsel der Synovialzellen negativ beeinflußt. Monojodessigsäure ist ein Hemmstoff sulfhydrylgruppenhaltiger Enzyme, ihre Wirkung ist irreversibel (HOFFMANN-OSTENHOF 1954). Der Angriffspunkt dieser Substanz im Energiestoffwechsel der Zellen ist die Phosphoglycerinaldehyddehydrogenase (WEBB 1966). Damit ist Natriummonojodacetat ein Hemmstoff der Glykolyse, wobei die Umwandlung des Phosphoglycerats zu Pyruvat unterbunden wird. An neoplastischen Mastzellen konnte KALBHEN (1969) eine durch Inkubation der Zellkulturen mit Natriummonojodacetat hervorgerufene signifikante Senkung des zellulären ATP-Spiegels demonstrieren. Den gleichen Befund zeigten ROGER und KALBHEN (1968) an inkubiertem Knorpelgewebe. Natriummonojodacetat hemmt nach Untersuchungen von BRÖHR und KALBHEN (1968) auch die Proteoglykansynthese im Knorpelgewebe.

Die hyperplastische und hypertrophe Reaktion des Synovialgewebes auf die durch Natriummonojodacetat hervorgerufene Inhibierung des zellulären Energiestoffwechsels kann als kompensatorische Reaktion erklärt werden. Die Stoffwechselbilanz pro Gewebeeinheit kann durch die Vergrößerung der Masse der Zellen der neuen Situation angepaßt werden. Da die Chondrozyten als postmitotische Zellen hierzu nicht in der Lage sind, sind die durch Natriummonojodacetat induzierten degenerativen Prozesse vom Knorpelgewebe nicht aufzufangen. Die Chondrozytenclusterbildung gehorcht

einem anderen Mechanismus, er setzt stoffwechselaktive Zellen und eine plötzliche Verbesserung der nutritiven Versorgung des Zellverbandes voraus (ANNEFELD 1983; FASSBENDER 1983).

Durch die Hyperplasie der Synoviozyten der Intima synovialis wird die Diffusionsstrecke von den Kapillaren des Synovialgewebes über die Synovia zur Knorpelzelle verlängert, was einen negativen Einfluß auf die nutritive Versorgung der Chondrozyten nach sich zieht. Dieser Pathomechanismus, der für die Entstehung von arthrotischen Knorpeldegenerationen von Bedeutung ist (DETTMER und BINZUS 1969; FASSBENDER 1983), läuft in seiner Wirkungsqualität der durch Natriummonojodacetat gesetzten Stoffwechselnoxe parallel. Dem in unserer Untersuchung angewandten von KALBHEN entwickelten biochemisch induzierten Arthrosemodell wird durch die initiale Reaktion des Synovialgewebes kein andersartiger pathogener Faktor hinzugefügt. Somit konnten wir durch unsere Untersuchungen des Synovialgewebes im Verlauf der Modellarthrose die zugrundeliegende Modellvorstellung bestätigen, wonach der pathogene Faktor, der zu den beschriebenen Gelenkalterationen führt, allein im Eingriff des Natriummonojodacetat auf den Energiestoffwechsel der Zellen zurückzuführen ist. Auf diese Weise werden im Tiermodell Knorpeldegenerationen hervorgerufen, die bezüglich ihrem histopathologischen Verlauf der Humanarthrose weitgehend entsprechen. Für die Entwicklung eines progredient-degenerativen Gelenkprozesses ist entscheidend, ob der auslösende Reiz zu einer Entkopplung der aufeinander eingespielten Stoffwechselverhältnisse von Gelenkkapsel und Gelenkknorpel führt, d.h., daß durch die Noxe die Grenzen der normalen Homöostase überschritten werden und es im Gewebe zu einer Stoffwechselentgleisung kommt (DETTMER und BINZUS 1969). In diesem Sinne muß die Wirkung des Natriummonojodacetat auf den Stoffwechsel des Gelenkgewebes verstanden werden.

Wir haben bei unserer durch intraartikuläre Applikation von Natriummonojodacetat induzierten tierexperimentellen Gonarthrose der Ratte proliferierende Bindegewebsauflagerungen auf dem artikulierenden Gelenkknorpel beobachten können. Dieser bindegewebige Pannus dringt von der Synovialis an den Kondylenrändern auf den Knorpel vor. Hierbei wird die

Gelenkoberfläche angegriffen, indem die bindegewebige Auflagerung den darunterliegenden hyalinen Knorpel resorbiert, bzw. indem Synovialgewebe an den Rändern der Kondylen den Gelenkknorpel unterminiert. In anderen Fällen konnten Bereiche von proliferierendem Bindegewebe subchondral nachgewiesen werden, wobei nicht immer zu entscheiden war, ob dieses Gewebe seinen Ursprung von der Synovialis oder aus dem subchondralen Markraum nahm.

Das Vorkommen eines Pannus bei der Arthrose wird gegenwärtig kontrovers diskutiert. Nach FASSBENDER (1983) gehört Pannusgewebe, welches von der Synovialis ausgehend den Gelenkknorpel zerstört, eindeutig zum pathologischen Erscheinungsbild der primären Synovitis z.B. bei rheumatoider Arthritis, sei aber keinesfalls bei der sekundären Synovitis bei Arthrose anzutreffen. Demgegenüber können PATAKI et al. (1983) das Vorkommen eines Pannus bei Coxarthrosen des Menschen nachweisen. Die Ausbildung eines Pannusgewebes im Verlauf einer z.B. durch Detritus induzierten Begleitsynovitis bei Arthrose referiert auch MOHR (1984). Hierbei wird auf die Knorpelresorption durch den Pannus hingewiesen, der in nicht gewichtsbelasteten Bereichen vom Gelenkkapselrezessus auf den hyalinen Knorpel wächst. Ein herdförmiges Übergreifen eines extrasynovialen vaskularisierten Gewebes vom subchondralen Markraum auf Knochen und Knorpel führt ebenfalls zu resorptiven Prozessen und damit zu einer Knorpelzerstörung (MOHR 1984). Dieses subchondrale Markpannusgewebe ist zur chondroiden Metaplasie befähigt.

Auf der gesunden Knorpeloberfläche haften keine Fibroblasten, weil die durch Fibronectin vermittelte Adhäsion der Zellen an Kollagen vermutlich aufgrund der sterischen Hinderung durch die Proteoglykane der Knorpelmatrix nicht möglich ist (RICH et al. 1981). In arthrotischem Knorpelgewebe kommt es zur Demaskierung der kollagenen Fasern, und die Adhäsionshemmung wird aufgehoben, der erste Schritt zur Pannusbildung ist eingeleitet. Proliferierende Synovialzellen sind in der Lage, die Knorpeloberfläche zu besetzen und einen bindegewebigen Pannus auszubilden. An der Grenze zwischen Pannus und Knorpel finden SHIOZAWA et al. (1983) fibroblasten- und makrophagenähnliche Zellen, was die Vermutung nahelegt, daß es sich hierbei um Synoviozyten vom Typ A

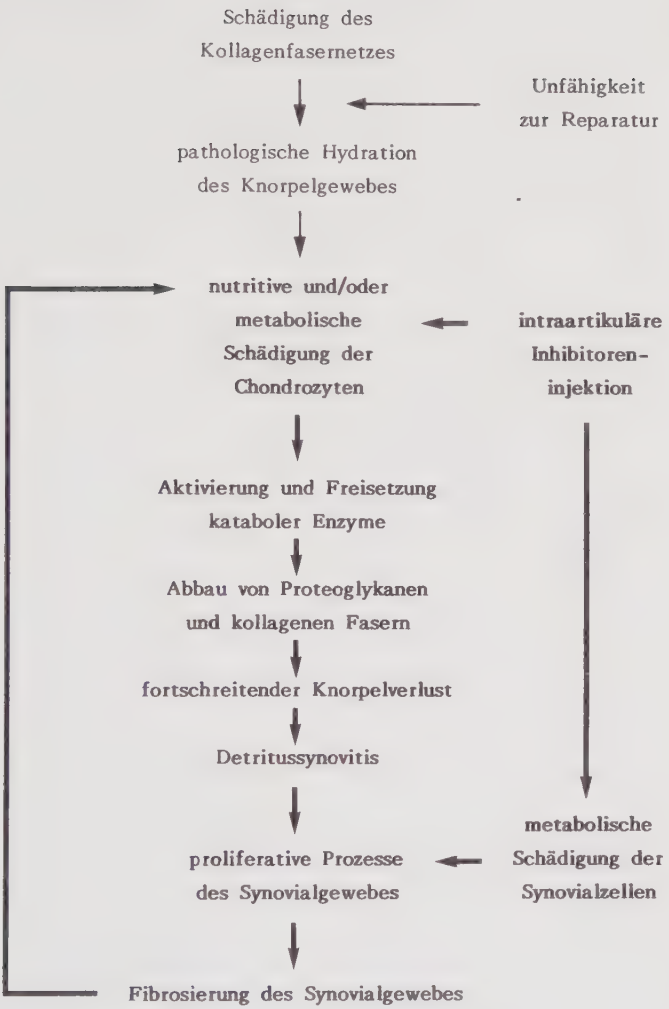


Abbildung 164: Pathogenesekonzept der biochemisch induzierten Modellarthrose im Kniegelenk der Versuchstiere. Zur Verdeutlichung der Gleichartigkeit zum Konzept der Humanarthrose vgl. Abbildung 10.

und B handelt. Diese Autoren diskutieren auch die Möglichkeit einer Transformation von A-Zellen in Makrophagen an der Pannus-Knorpel-Grenze. Bedenkt man, daß die Kollagenfaserdemaskierung in unserer Modellarthrose zu den ersten pathologischen Knorpelalterationen gehört, die lichtmikroskopisch zu erfassen sind, so ist eine Pannusbildung nach dem von RICH et al. (1981) diskutierten Mechanismus möglich. Auch WILHELMI (1983b) kann bei seinen Untersuchungen an der spontanen Gonarthrose der Maus C57 black einen Pannus von synovialem Ursprung beobachten, der in einigen Fällen auch ungeschädigtes Knorpelgewebe bedeckt.

Im Rahmen der tierexperimentellen biochemisch induzierten Modellarthrose haben wir weitere Stufen in der Pathogenese degenerativer Gelenkerkrankungen im Zusammenwirken von Synovialis und Gelenkknorpel erarbeitet und experimentell bestätigt. In Abbildung 164 sind die nach unseren Untersuchungen postulierten pathogenetischen Faktoren der Modellarthrose auf das (in Abschnitt 1.3.4. diskutierte) Pathogenesekonzept der Humanarthrose übertragen. Der biochemisch-metabolische Eingriff in die Syntheseleistungen der Bindegewebszellen setzt einen Pathomechanismus in Gang, welcher der primären Humanarthrose weitgehend vergleichbar ist, so daß sich im Tierexperiment die Effekte, die unterschiedliche Substanzen auf das Synovialgewebe entfalten, histomorphologisch charakterisieren lassen.

Unsere histopathomorphologischen Befunde am artikulären Knorpelgewebe der Ratte nach lokaler Einwirkung einiger bindegewebsinhibitorischer Substanzen zeigen die charakteristischen Zeichen arthrotischer Degenerationen, die sowohl leichte Erosionen der Gelenkoberfläche als auch tiefe Knorpeldefekte, welche bis zur Markraumeröffnung des subchondralen Knochengewebes führen, einschließen. Diese arthrosespezifischen Prozesse konnten wir am Rattenkniegelenk sowohl nach der Induktion einer Modellarthrose durch intraartikuläre Applikation von Natriummonojodacetat als auch der nichtsteroidalen Antirheumatika **Indometacin** und **Phenylbutazon** demonstrieren. Die histopathologischen Merkmale, die in unseren tierexperimentellen Untersuchungen repräsentativ zu beobachten waren, sind in Tabelle 6 aufgeführt.

Tabelle 6: Histopathologische Befunde am Gelenkknorpel der Ratte nach intraartikulärer Injektion von Natriummonojodacetat, Indometacin oder Phenylbutazon.

1.	Verminderte Anfärbbarkeit der Proteoglykane
2.	Aufrauhungen der Gelenkoberfläche
3.	Lokaler Knorpelabrieb der Superfizialschicht, tangentiale Einrisse
4.	Auffaserung der Gelenkoberfläche
5.	Chondrozytencluster
6.	Tiefere, radiale Knorpeleinrisse
7.	Fibrinablagerungen auf der Gelenkoberfläche
8.	Zysten
9.	Spongiosaeinbrüche, Pseudozysten
10.	"Knochenglatze"
11.	Markraumeröffnung
12.	Bindegewebige Regenerate
13.	Pannusbildung
14.	subchondrale Bindegewebsproliferation

Diese Befunde sind bei allen drei eingesetzten Substanzen zu beobachten. Die Progredienz des degenerativen Prozesses ist abhängig von der gewählten Konzentration. In keinem der von uns untersuchten Individuen ließen sich qualitative Unterschiede der durch die verschiedenen Substanzen hervorgerufenen Knorpelschädigungen feststellen.

Die von uns beschriebenen biochemisch induzierten degenerativen Effekte werden auch bei der spontanen Gonarthrose der Maus vom Stamm C57 black beobachtet (MAIER und WILHELMI 1981). Die Pathogenese der initialen Alterationen dieser Arthrosen wird von WILHELMI (1983a) in vier Formen unterschieden, wobei sich die Einleitung des fortschreitenden Arthroseprozesses durch ein Zusammenwirken von metabolisch-trophischen und mechanischen Noxen erklären läßt. Der von WILHELMI (1983a) demonstrierte initiale Chondrozytenverlust in der Radiärschicht bei gleichzeitig intaktem Tangentialschichtgewebe konnte in unseren Untersuchungen nicht gezeigt werden. Dieses Phänomen erklärt sich dadurch, daß fokale Aktivitätsverminderungen speziell oxidativer Enzyme der Chondrozyten (PATAKI et al. 1980) eventuell ein initiales Ereignis für den arthrotischen Prozeß in dem genannten Mäusestamm darstellen (WILHELMI 1983a), bei unserer biochemisch induzierten Modellarthrose sich jedoch die initiale Noxe durch die Diffusion der intraartikulär applizierten Substanzen von der Synovia aus in den Gelenkknorpel entlang dieser Diffu-

sionsstrecke ausbreitet. Knorpelzellen der Tangentialschicht sind somit zuerst betroffen und reagieren mit einer Verminderung ihrer Syntheseleistung. Histologisch ist dies durch eine Reduktion der Anfärbbarkeit der Proteoglykane ausgehend von der Knorpeloberfläche fortschreitend in tiefere Zonen zu verfolgen.

Die initiale Noxe, welche in unserer biochemisch induzierten Modellarthrose den progredienten Destruktionsprozeß einleitet, wird in einem inhibitorischen Einfluß der applizierten Substanzen auf den anabolen Stoffwechsel der Knorpelzellen gesehen (KALBHEN 1981). In-vivo- und In-vitro-Untersuchungen haben eine Hemmung des Proteoglykanstoffwechsels durch verschiedene Antirheumatika aufgezeigt und deren Angriffspunkte zu klären versucht (TRNAVSKY 1974; KALBHEN und DOMENJOZ 1977; HUSMANN 1979). An unserem Institut konnten KALBHEN et al. (1967a) an Fibroblastenkulturen, BRÖHR und KALBHEN (1968) sowie ROGER und KALBHEN (1968) an inkubiertem Knorpelgewebe den inhibitorischen Effekt der Antirheumatika und des Natriummonojodacetat auf den Proteoglykanstoffwechsel demonstrieren.

Indometacin und Phenylbutazon hemmten in Fibroblastenkulturen den Glukosamineinbau in die Glykosaminoglykane bereits bei Konzentrationen, die noch keinen Effekt auf die Zellproliferation hatten (KALBHEN et al. 1967a). Nach In-vitro-Studien von BRETTSCHNEIDER et al. (1976) hemmt Indometacin den Einbau von $Na_2{}^{35}SO_4$ in die Cornea von Rindern. Der inhibitorische Effekt war geringer ausgeprägt als bei der Prüfung von Phenylbutazon. Hingegen demonstrierten diese Autoren eine leichte Stimulation der ^{14}C-Glukosamininkorporation. Im Rahmen der genannten Studie untersuchten die Verfasser ebenfalls den Einfluß verschiedener Antirheumatika auf die Kollagensynthese. Phenylbutazon hemmte die Syntheserate am stärksten, gefolgt von Indometacin. BRANDT und PALMOSKI (1983) konnten in In-vitro-Studien an Organkulturen aus Hundekniegelenkknorpel für Indometacin keinen Effekt auf die Glykosaminoglykansynthese in normalem Gelenkknorpel nachweisen, es reduzierte jedoch die Glykosaminoglykansynthese in atrophischem Knorpel um 46 %. Den Grund für dieses Phänomen sehen die Autoren in einer Permeabilitäts-

steigerung des arthrotischen Knorpels für diese Substanz, die auf den verringerten Proteoglykangehalt des degenerativ alterierten Gewebes zurückgeführt wird. Hochdosiertes Indometacin inhibierte in einer Studie von McKENZIE et al. (1976a) signifikant die Synthese von sulfatierten Glykosaminoglykanen in menschlichem Femurkopfknorpel. Unter therapeutischen Konzentrationen streute der inhibitorische Effekt der Substanz zwischen den einzelnen geprüften Femurköpfen, was die Autoren auf eine variable Empfindlichkeit des menschlichen Gelenkknorpels gegenüber antiinflammatorischen Wirkstoffen zurückführen. Die Verfasser weisen darauf hin, daß Indometacin in einer rationalen Arthrosetherapie kritisch einzusetzen ist, da die Inhibierung der Glykosaminoglykansynthese durch diese Substanz den Reparationsmechanismus des Knorpelgewebes retardieren und somit die Arthropathie weiter fortschreiten könnte (McKENZIE et al. 1976b). Nach Untersuchungen von KIRKPATRICK et al. (1983b) führt Indometacin zu einer starken Reduktion der Zellvermehrung von Chondrozytenmonolayerkulturen, währenddessen kein Einfluß auf die Proteoglykansynthese der Zellen nachgewiesen werden konnte. In einer anderen Studie untersuchten KIRKPATRICK et al. (1983a) den Einfluß von Indometacin auf das Wachstum von embryonalem Hühnerknorpel in Organkulturen. Sie fanden eine Inhibierung des Längenwachstums ohne Anzeichen von zytotoxischen Effekten auf die Chondroblasten.

An Fibroblastenkulturen von Mensch und Ratte demonstrierten HOUCK und SHARMA (1968) eine durch Indometacin und Oxyphenbutazon hervorgerufene Erhöhung der Aktivität kollagenolytischer und proteolytischer Enzyme. Dagegen beschreiben PETTIGREW et al. (1978) eine Hemmung kollagenolytischer Enzyme durch Indometacin und ACKERMAN et al. (1981) keine Beeinflussung proteoglykanabbauender Enzyme. In der Studie von COMPER et al. (1981) inhibierte Indometacin in Organkultur dosisabhängig die Proteoglykandegradation.

In einer Organkokultur von Hundenasalknorpel und Synovialgewebe von Arthrose- sowie Arthritispatienten konnten STEINBERG et al. (1979) eine Knorpeldestruktion demonstrieren. Nur Hydrocortison inhibierte den so induzierten Knorpelabbau signifikant, während Indometacin praktisch ohne Effekt war.

In tierexperimentellen Untersuchungen der Wirkung von Indometacin bei der Formalinarthritis der Ratte demonstrierten WAGNER et al. (1972) eine deutliche Hemmung des Proteoglykanstoffwechsels der normalen Rattenpfote. In einem Immobilisationsarthrosemodell am Kaninchen senkt Indometacin nach Untersuchungen von VIDEMAN et al. (1981) die ^{35}S-Aufnahme in den Knorpel nicht, die Konzentration von Chondroitinsulfat war normal oder erhöht. Indometacin verhindert jedoch nach diesen Autoren nicht den Glykosaminoglykanverlust des gewichtsbelasteten Kaninchenknorpels nach der Arthroseauslösung durch Immobilisation des Gelenks.

In einer Studie des Proteoglykanmetabolismus im Hundeknorpel zeigte Indometacin keinen Effekt auf die Proteoglykansynthese (PALMOSKI und BRANDT 1980). Bei der durch Papain induzierten Modellarthrose am Kaninchen reduziert Indometacin nach autoradiographischen Studien von WATSON (1976b) jedoch die $^{35}SO_4$-Aufnahme in den artikulären Gelenkknorpel signifikant und dosisunabhängig und würde somit inhibierend in die Knorpelmatrixsyntheserate der Chondrozyten eingreifen.

In gewichtsbelasteten Gelenken wird die Heilung von subchondralen Mikrofrakturen durch einen Kallus durch Indometacin verzögert (SUDMANN 1975). RØ et al. (1978) untersuchten den Kollagenmetabolismus von Kallusgewebe der Ratte in vitro nach der In-vivo-Therapie der Femuralfraktur mit Indometacin. Die Hydroxyprolinsyntheserate und der Einbau von Hydroxyprolin in das Kollagengerüst waren nach der Indometacintherapie signifikant erhöht. Indometacin hat nach dieser Studie demnach keinen inhibitorischen Effekt auf die Kollagensynthese. Die von RØ et al. (1976) beschriebene Inhibierung der Frakturheilung nach Indometacinapplikation wird von diesen Autoren nicht durch eine Inhibierung der Kollagensynthese erklärt.

MAIER und WILHELMI (1981) haben die arthrosefördernde Wirkung verschiedener Antirheumatika nach oraler Applikation auf die spontane Gonarthrose der Maus vom Stamm C57 black nachweisen können und die Übereinstimmung ihrer Ergebnisse mit denen von KALBHEN et al.

(1978) am Versuchstier Huhn bestätigt. Nach ihren Untersuchungen induziert Indometacin einen deutlich aggravierenden Trend des Krankheitsverlaufs (MAIER und WILHELMI 1982a) und steigert die Inzidenz der spontanen Gonarthrose der Maus vom Stamm C57 black (MAIER und WILHELMI 1981).

Aus der Klinik ist mehrfach auf einen aggravierenden Trend der Gelenkzerstörung nach Indometacintherapie bei Arthrotikern hingewiesen worden. ARORA (1968) beschreibt den Fall einer Patientin mit schwerer fortgeschrittener Coxarthrose, bei der nach einjähriger Indometacintherapie die Erkrankung signifikant fortgeschritten war. Der Autor erklärt dieses Phänomen durch die analgetische Wirkung der Substanz, wodurch der protektive Effekt des Schmerzerlebnisses wegfällt und eine übermäßige Belastung das Gelenk fortschreitend weiter zerstört. Ähnliche Befunde erhebt auch MILNER (1972) an 41 Arthrotikern. HAUGE (1975) berichtet über eine große Anzahl von Coxarthrosepatienten mit mehr oder weniger gravierender Degeneration des Hüftgelenkes. Diese Fälle sind vor der röntgenologischen Untersuchung über einen längeren oder kürzeren Zeitraum mit Indometacin behandelt worden. Den Zusammenhang zwischen der Nekrose des Caput femoris und der Indometacintherapie sieht der Autor als Indiz für einen möglichen schädigenden Einfluß der Substanz an. Neben der analgetischen Wirkung des Medikamentes, die den Schmerz als Schutzmechanismus vor übermäßiger Gelenkbelastung ausschließt, diskutiert der Verfasser die Wirkung der Substanz auf den Knochenmetabolismus als Erklärung für das Auftreten der geschilderten Hüftgelenkdegenerationen. RØNNINGEN und LANGELAND (1979) beobachteten 186 Patienten mit Hüftgelenkarthrose radiologisch über einen Zeitraum von zehn Jahren und stellten bei der mit Indometacin therapierten Gruppe einen beschleunigten Krankheitsverlauf mit intensiveren Gelenkschädigungen, verglichen mit einer nicht mit Indometacin behandelten Kontrollgruppe, fest. Die Autoren diskutieren als Ursache für diese durch Indometacin hervorgerufene Statusverschlechterung die Einflüsse verschiedener antiinflammatorischer Substanzen auf den Gewebemetabolismus. Die durch die Analgesie bedingte Schmerzfreiheit und in der Folge davon eine Gelenküberbelastung stellen zusätzliche Faktoren dar.

Trotz dieser für die klinische Anwendung dieser Substanz bedenkenswerten Untersuchungen wird nach wie vor in der Literatur die Wirksamkeit dieser und auch anderer Antiphlogistika bzw. Antirheumatika ausschließlich nach der erzielten Schmerzfreiheit und den dem Patienten ohne Beschwerden möglichen Wegstrecken bewertet (KAMPSHOFF und MOHING 1981; SALZMAN und REID 1982).

Wie die in vivo und in vitro festgestellten Befunde zur Beeinflussung des Knorpelstoffwechsels durch Indometacin mit den auch in unserer Studie demonstrierten durch diese Substanz hervorgerufenen degenerativen Prozesse in Einklang zu bringen sind, bedarf weiterhin der Klärung. Hierzu wird es notwendig sein, die Zusammenhänge zwischen dem jeweils gewählten Tierexperiment und den daraus gewonnenen Erkenntnissen über den Wirkungsmechanismus der untersuchten Substanzen aufzudecken (VIDEMAN et al. 1981). Auch sind die In-vitro-Resultate zu den Wirkungen der untersuchten Substanzen auf den Gelenkknorpel wenig einheitlich und bedürfen noch einer kritischen Würdigung im Kontext der Arthrose- bzw. der Rheumaforschung (WILHELMI und MAIER 1983a).

Wir haben im Rahmen der vorliegenden Untersuchung auch das Synovialgewebe nach lokaler Applikation der Prüfsubstanzen in das Kniegelenk von Ratten oder Hühnern in die Betrachtung einbezogen. Im histomorphologischen Erscheinungsbild stehen nach intraartikulärer Injektion von 1,0 mg Indometacin in das Kniegelenk von Ratten nach 17 Wochen proliferierende, den Knorpel von den Kondylenrändern destruierende Bindegewebsreaktionen im Vordergrund. Die einmalige Verabreichung der Substanz in unserem Langzeitversuch löst eine Knorpelschädigung mit fortschreitender Destruktion der Gelenkflächen aus, die zu einer ausgeprägten Begleitsynovitis führt. Es kommt zu pannösen Synovialgewebsalterationen, die alle Gelenkteile mit chondroidem Überzug betreffen. Nach einer Versuchsdauer von nur fünf Tagen zeigt die Synovialis des Huhns keine histomorphologisch auffälligen Veränderungen. Dieser Befund läßt die Schlußfolgerung zu, daß die im Langzeitversuch beobachtete Synovitis allein durch Knorpelabriebprodukte induziert wurde.

Phenylbutazon wird im menschlichen Organismus zu zwei Metaboliten biotransformiert, wovon nur Oxyphenbutazon antirheumatische Eigenschaften entfaltet, wohingegen der zweite Metabolit, der sich in der Butylseitenkette von Phenylbutazon unterscheidet, uricosurische Effekte besitzt (BRODIE 1964). Phenylbutazon tritt nach oraler Gabe in recht hohen Plasmaäquivalenten in die Synovialflüssigkeit über. Zwischen 55% und 80% der Plasmakonzentration werden in der Synovia gefunden (FARR und WILLIS 1977; GAUCHER et al. 1983). Die Substanz läßt sich noch zwei Wochen nach Absetzen in der Synovialflüssigkeit nachweisen (FARR und WILLIS 1977). Auch intraartikulär verabreichtes Phenylbutazon diffundiert rasch durch die Synovialis, bereits nach ca. 24 Stunden entsprechen sich die Synovia- und Plasmatiter unabhängig vom klinischen oder röntgenologischen Erscheinungsbild des Gelenkes (HUNZIKER 1956).

In unseren Versuchsserien wurde Phenylbutazon in einer Dosierung von 1,0 mg in das Kniegelenk von Ratten injiziert. Die Applikation wurde viermal wiederholt und die Histomorphologie des Gelenkknorpels nach einer Versuchsdauer von 19 Wochen untersucht. Die gravierenden degenerativen Prozesse am Gelenkgewebe der Ratte traten bevorzugt im Bereich des Patellofemuralknorpels auf, während der Tibiofemuralknorpel weniger schwere Alterationen zeigte. Qualitativ unterschieden sich die Knorpelschäden nicht von den Degenerationen, die sich durch intraartikuläre Applikation von Indometacin oder Natriummonojodacetat auslösen ließen. Die qualitative Gleichartigkeit der Knorpeldegenerationen unter dem lokalen Einfluß von Indometacin oder Phenylbutazon kann durch den gleichen Angriffspunkt der Substanzen auf den Bindegewebsstoffwechsel erklärt werden. Zahlreiche nichtsteroidale Antirheumatika greifen in das balancierte Wechselspiel von anabolen und katabolen Stoffwechselleistungen ein. Phenylbutazon wirkt antianabol durch Hemmung der Glukosamin-6-Phosphatsynthese (BOLLET 1961). Es wirkt antikatabol durch Inhibierung der kollagenolytischen Enzymaktivität des Cathepsin B1 (STANCIKOVA et al. 1977) bzw. durch Inhibierung des Proteoglykanabbaus (COMPER et al. 1981). Nach Untersuchungen an Rattenfibroblasten von HOUCK und SHARMA (1968) verstärkt Oxyphenbutazon jedoch den Kollagenkatabolismus und induziert ebenfalls eine proteolytische Enzymaktivität. Einer starken Hemmung der Kollagensynthese (TRNAVSKY und

TRNAVSKA 1971; TRNAVSKA und TRNAVSKY 1974; BRETTSCHNEIDER et al. 1976) und der Biosynthese von Glykosaminoglykanen (BRETTSCHNEIDER et al. 1976) steht eine antikatabole Wirkung gegenüber. Die Induktion der von uns beobachteten Knorpelveränderungen kann durch ein Mißverhältnis zwischen anabolen und katabolen Stoffwechselleistungen im Knorpelgewebe erklärt werden. Darüberhinaus haben die bisher vorliegenden tierexperimentellen Untersuchungen (KALBHEN 1982a) gezeigt, daß die zur Induzierung exponierten biochemischen oder mechanischen Noxen (VIGNON 1979) zu weitgehend gleichartig verlaufenden Degenerations- und Destruktionsprozessen des artikulären Knorpelgewebes führen. Das hochspezialisierte Knorpelgewebe kann, wie ALI und EVANS (1973) sowie BOLLET (1969) vermuten, nur sehr einseitig auf diese Schädigungen reagieren. Diese Überlegungen begründen das gleichartige histomorphologische Erscheinungsbild der durch verschiedene Antirheumatika sowie Natriummonojodacetat ausgelösten Gelenkalterationen.

Die in unseren Experimenten demonstrierten gravierenden Knorpeldestruktionen nach intraartikulärer Applikation von Phenylbutazon werden durch Studien von WILHELMI und MAIER (1983a) unterstützt. Auf die spontane Gonarthrose der Maus vom Stamm C57 black wirkt sich die orale Gabe von 50 mg/kg/d Phenylbutazon über 4-5 Monate in einer Erhöhung der Inzidenz des arthrotischen Befalls von ca. 25% aus (MAIER und WILHELMI 1982a). Dagegen finden BUTLER et al. (1983) keinerlei Einfluß von intraartikulär appliziertem Phenylbutazon auf die durch partiale laterale Meniscectomie ausgelöste Modellarthrose des Kaninchens. Den gleichen Befund erhebt diese Arbeitsgruppe auch nach systemischer Gabe (COLOMBO et al. 1983). Da in diesen Experimenten die Wirkung der Substanz auf nicht meniscectomierte Gelenke jedoch nicht untersucht worden ist, kann nicht ausgeschlossen werden, daß sich die Gelenkdegenerationen der operativ, also mechanisch induzierten Arthrose den Einflüssen der Substanz überlagern.

Es ist auch aus der Klinik über Gelenknekrosen, die durch medikamentöse Therapie hervorgerufen worden sind, berichtet worden (SOLOMON 1973). Hierfür ist die stoffwechselinhibitorische Potenz der Pharmaka jedoch nicht allein verantwortlich zu machen. Ein nicht unerheblicher

Faktor dürfte die durch medikamentöse Therapie erreichte Schmerzfreiheit und als Folge davon eine Überbelastung des Gelenkes durch den Patienten sein. So wären auch die Ergebnisse der Untersuchung von WATSON (1976a) zu deuten, der die Gelenkspaltverminderung in arthrotischen Hüftgelenken mit der Medikamenteneinnahme in Beziehung setzte. Die Therapie mit Phenylbutazon oder Indometacin ließ keinen Zusammenhang mit der Gelenkdegeneration erkennen, allein das Körpergewicht, der wesentlichste Faktor der Gelenkbelastung, korrelierte positiv mit der Gelenkspaltverminderung.

Fenbufen ist ein nichtsteroidales Antirheumatikum aus der Gruppe der Phenylalkansäuren (Literaturübersicht bei BROGDEN et al. 1981). Es besitzt analgetische und antipyretische Eigenschaften (SLOBODA und OSTERBERG 1976; SLOBODA et al. 1980). Die Substanz ist ein Pro-Drug (KERWAR 1983), für die pharmakologische Aktivität ist einer der Hauptmetabolite, 4-Biphenylessigsäure, verantwortlich. Dieser Metabolit, nicht aber Fenbufen, inhibiert die Prostaglandinsynthese (TOLMAN und PARTRIDGE 1975) und zeigt lokale Wirksamkeit bei UV-induziertem Erythem und durch Urat induzierter Synovitis (SLOBODA und OSTERBERG 1976; SLOBODA et al. 1980).

In klinischen Studien an Patienten mit Cox- bzw. Gonarthrose (Literaturübersicht bei BROGDEN et al. 1981; PATTIN und DOURY 1982; TAIT 1982; URDANETA et al. 1982; WHELTON und GREENBERG 1982; BERNSTEIN 1983) erwies sich die Wirksamkeit der Substanz mit der von Acetylsalicylsäure, Indometacin, Diclofenac, Ibuprofen und Oxyphenbutazon vergleichbar. Fenbufen wurde jedoch nach oraler Gabe im allgemeinen besser toleriert als Acetylsalicylsäure oder Indometacin (BERNSTEIN 1983). Die in diesen Studien eingesetzten Parameter zur Quantifizierung der Wirksamkeit der Substanz - Schmerzfreiheit, Gelenkbeweglichkeit, Morgensteife - lassen keine Aussage über den Einfluß auf das artikuläre Knorpelgewebe zu. Auch kann ein analgesiertes arthrotisches Gelenk vom Patienten in einer der Arthroseintensität nicht angemessenen Weise belastet werden, wodurch sich die Gelenkdegeneration durch mechanische Beanspruchung der artikulierenden Gelenkflächen beschleunigen kann.

Beide für eine Arthrosetherapie bedeutsamen Faktoren lassen sich nur durch Langzeitstudien einkreisen, die über Jahre ausgedehnt werden müssen.

Unsere tierexperimentellen pharmakologischen Untersuchungen sollten Aufschlüsse über eine eventuelle schädigende Wirkung von Fenbufen bzw. Biphenylessigsäure auf das artikuläre Gewebe erbringen. Nach Untersuchungen von KALBHEN (1982c) konnten nach intraartikulärer Applikation von Fenbufen in wöchentlichen Einzeldosen von 0,5 mg oder 2,0 mg in das Kniegelenk von Hühnern röntgenologisch und makroskopisch keine katabolen Effekte auf den Gelenkknorpel nachgewiesen werden. Eine durch Natriummonojodacetat biochemisch induzierte Modellarthrose wurde in diesen Studien durch gleichzeitige lokale Applikation von Fenbufen oder Biphenylessigsäure nicht intensiviert. Die durch röntgenologische Gelenkspaltmessungen erhaltenen Befunde konnten durch die makroskopisch-topographische Examination der nach Ablauf der Versuchsdauer von 12 Wochen eröffneten Kniegelenke bestätigt werden. Auf eine histologische Untersuchung des artikulären Knorpelgewebes nach intraartikulärer Applikation von Fenbufen oder Biphenylessigsäure wurde deshalb im Rahmen der vorliegenden Untersuchung verzichtet.

Unsere histomorphologischen Befunde am Synovialgewebe der Versuchstiere nach intraartikulärer Applikation von Fenbufen oder Biphenylessigsäure bestätigen die Untersuchungen von KALBHEN (1982c) am Gelenkknorpel. Nach lokaler Behandlung mit 0,5 mg oder 2,0 mg Fenbufen zeigten sich nach 12 Wochen Versuchsdauer keine auffallenden Zeichen einer voraufgegangenen entzündlichen Reaktion des Synovialgewebes. Eine Detritussynovitis als Folge einer durch Fenbufen induzierten Knorpeldegeneration können wir ausschließen.

Das Synovialgewebe von Tieren, deren durch Natriummonojodacetat induzierte Modellarthrose durch intraartikuläre Applikationen von 0,1 mg Fenbufen behandelt wurde, zeigt die gleichen histomorphologischen Alterationen, wie sie auch in vergleichbarer Intensität bei alleiniger Natriummonojodacetatapplikation im Synovialgewebe auftreten. Fenbufen hat in

dieser Versuchsanordnung keine antiinflammatorische Aktivität entfaltet. Dies bestätigt die Vermutung, daß die Substanz ein Pro-Drug ist, welche in nichtmetabolisierter Form keine antiphlogistische Aktivität besitzt. Demgegenüber folgte der Behandlung der durch Natriummonojodacetat induzierten Modellarthrose mit 0,01 mg **Biphenylessigsäure** eine deutliche Verringerung der Gewebsalterationen am Synovialgewebe. Die Fibrosierung des subsynoviozytischen Gewebes als Folge einer voraufgegangenen Detritussynovitis ist geringgradiger als in der Versuchsserie der Monojodacetat-Modellarthrose bzw. der Modellarthrose mit gleichzeitiger Fenbufen-Therapie. Damit erweist sich die antiinflammatorische Aktivität der Substanz als positiver, therapeutisch im aktivierten Stadium der Arthrose nutzbarer Effekt. Da Fenbufen bzw. Biphenylessigsäure am artikulären Knorpelgewebe keine katabolen Wirkungen zeigt (KALBHEN 1982c), ist die entzündungshemmende Aktivität an der Synovialis für den weiteren Verlauf der Arthrose von großem Nutzen. Die geringgradigere Fibrosierung des subsynoviozytischen Gewebes bedingt eine relativ zur unbehandelten Begleitsynovitis günstigere Voraussetzung für die nutritive Versorgung der Knorpelzellen, da die negative Beeinflussung der Diffusionsstrekke vom synovialen Kapillarnetz zum Chondrozyten infolge entzündlicher Gewebsalterationen reduziert werden kann.

Die therapeutische Wirksamkeit von **Diclofenac** ist in zahlreichen klinischen Prüfungen untersucht worden (Literaturüberblick bei SCHUBIGER und CICCOLUNGHI 1982). Die antiphlogistisch, analgetisch und antipyretisch wirksame Substanz erwies sich bei verschiedenen rheumatischen Erkrankungen als gleich effektiv wie Indometacin oder Acetylsalicylsäure. Bei der symptomatischen Therapie degenerativer Gelenkerkrankungen stellt sich der Therapieerfolg innerhalb der ersten drei bis sechs Monate nach Behandlungsbeginn ein und hält dann weiter an (ABRAMS et al. 1978; CICCOLUNGHI et al. 1978).

Tierexperimentelle pharmakologische Studien von MAIER und WILHELMI (1982b) zur relativen Wirksamkeit von Diclofenac im Vergleich zu einer Reihe von anderen Antirheumatika demonstrieren eine gleich hohe analgetische Effektivität der Substanz wie Indometacin, sie ist den anderen

geprüften Pharmaka - Naproxen, Phenylbutazon, Ibuprofen und Acetylsalicylsäure - jedoch überlegen. Diclofenac ist einer der stärksten Inhibitoren der Cyclooxygenase und damit der Prostaglandinsynthese.

Bei der spontanen Gonarthrose der Maus vom Stamm C57 black wurde durch orale Applikation von Diclofenac sowohl die Inzidenz als auch die Intensität der Gelenkdegeneration vermindert, wohingegen Indometacin eine Tendenz zu deren Verschlimmerung zeigte (MAIER und WILHELMI 1982b). In-vivo-Untersuchungen von ERONEN und VIDEMAN (1983) deuten darauf hin, daß Diclofenac im Vergleich zu anderen nichtsteroidalen Antiphlogistika einen differierenden Effekt auf den Glykosaminoglykanstoffwechsel besitzt. Nach diesen Autoren hemmt es den In-vivo-Metabolismus der sulfatierten Glykosaminoglykane nicht. Nach Untersuchungen von KRÖSCHEL (1983) an in vitro kultivierten fetalen Knochenanlagen von Mäusen besitzt Diclofenac nur in relativ hohen Konzentrationsbereichen einen schwachen Hemmeffekt auf den Glykosaminoglykanstoffwechsel. KALBHEN (1984) konnte aufzeigen, daß intraartikuläre Applikationen von Diclofenac ins Kniegelenk von Hühnern keine Knorpelschädigung hervorrufen. Auch am Gelenkknorpel von Hunden führte die Applikation von Diclofenac nach Untersuchungen von MOHR et al. (1983) zu keinen Knorpeldegenerationen. Diese Befunde konnten durch In-vitro-Untersuchungen an Chondrozytenmonolayerkulturen bestätigt werden (KIRKPATRICK et al. 1983b).

In unserer histomorphologischen Studie am Synovialgewebe des Huhns konnten wir fünf Tage nach intraartikulärer Verabreichung von 1,0 mg Diclofenac keine Gewebsalterationen feststellen. Eine Irritation des Synovialgewebes resultiert aus der lokalen Applikation der Substanz ins Kniegelenk nicht. Nach 16 Wochen Versuchsdauer zeigt die Synovialis nach intraartikulärer Applikation von 2,0 mg Diclofenac im Bereich des infrapatellaren Fettkörpers deutliche Auffaltungen der Intima synovialis über einer breiten kollagenhaltigen Bindegewebsschicht mit auffälliger Vaskularisierung. Blutgefäße sind hyperämisch. Das Synovialgewebe verhielt sich in unseren Versuchsserien nicht so indifferent im Vergleich zu den Kontrollen, wie dies von MOHR et al. (1983) nach Untersuchungen an Hun-

den beschrieben wird. Jedoch konnten wir keinerlei Anzeichen von Knorpel- oder Knochendetritus in der Intima synovialis nachweisen.

Obwohl **Salicylate** bereits seit vielen Jahren in der therapeutischen Anwendung stehen, ist es erst in jüngster Zeit gelungen, Aspekte ihres Wirkungsmechanismus aufzudecken. VANE (1971) konnte zeigen, daß einige Effekte von Acetylsalicylsäure und anderer nichtsteroidaler Substanzen auf die Inhibierung der Cyclooxygenase im Arachidonsäuremetabolismus zurückgeführt werden können. Der Wirkungsmechanismus dieser Substanzen besitzt jedoch nach neueren Untersuchungen vielfältige Angriffspunkte, auch solche, die nicht durch den Eingriff in die Prostaglandinsynthese erklärt werden können (KALBHEN 1982a; PACKHAM 1982; ABRAMSON et al. 1983). Natriumsalicylat ist ein Inhibitor der Transamidase, welche Glukosamin-6-phosphat aus Fructose-6-phosphat und Glutamin synthetisiert (BOLLET 1961). Die Substanz inhibiert in vitro in Fibroblastenkulturen den Glykosaminoglykanmetabolismus und die Proteinsyntheserate (KARZEL und DOMENJOZ 1968). Einen antianabolen Effekt auf die Synthese von sulfatierten Glykosaminoglykanen im Knorpelgewebe demonstrierten McKENZIE et al. (1976a,b) in vitro. Nach Ansicht von LEE und SPENCER (1969) inhibiert Salicylsäure jeden Schritt der Glykosaminoglykansynthese durch Enzymhemmung, weiterhin konnten diese Autoren an isolierten Lysosomen der Rattenleber in vitro nachweisen, daß Salicylate lysosomale Enzyme freisetzen, was auch auf einen katabolen Effekt auf den Knorpelstoffwechsel schließen läßt.

Tierexperimentelle Untersuchungen von KALBHEN et al. (1978) haben gezeigt, daß wöchentliche intraartikuläre Injektionen von Natriumsalicylat im Kniegelenk von Hühnern progrediente degenerative Veränderungen auslösen, die sich sowohl mit röntgenologischen als auch makroskopischen Methoden erfassen lassen. Im Tierexperiment an den zu spontanen Gelenkdegenerationen neigenden Mäusen vom Stamm C57 black besitzt Acetylsalicylsäure einen eindeutig fördernden Einfluß auf die Entwicklung der Arthrosen (WILHELMI 1978). Auch bei einer Modellarthrose am Kniegelenk vom Hund, welche durch anteriore Kreuzbanddurchtrennung ausgelöst wird, intensivierte die tägliche Verabreichung von Acetylsalicylsäure die

Knorpeldegeneration, der Proteoglykangehalt des Knorpels und die reaktive Proteoglykansynthesesteigerung waren signifikant vermindert (PALMOSKI und BRANDT 1983). Salicylate inhibieren die Synthese von Glykosaminoglykanen in arthrotischem bzw. atrophischem Knorpelgewebe stärker als in normalem Knorpelgewebe (BRANDT und PALMOSKI 1983; PALMOSKI und BRANDT 1983). Die Autoren führen dieses Phänomen auf eine verbesserte Diffusion der Substanz in das Knorpelgewebe zurück, welche durch den Proteoglykanverlust bei degenerativen Gelenkerkrankungen begünstigt wird. Es wird nicht ausgeschlossen, daß Salicylate die Glykosaminoglykansynthese in nicht gewichtsbelasteten Regionen des artikulären Knorpelgewebes ebenfalls vermindern können. In einer anderen Studie zeigte diese Arbeitsgruppe, daß die Gabe von Acetylsalicylsäure die Synthese von Typ I-Kollagen im atrophischen artikulären Knorpelgewebe nach sich zieht (GAY et al. 1983). Salicylate begünstigen demnach u.U. das "Umschalten" der Chondrozyten von der normalen Produktion des Kollagens vom Typ II zur Synthese von Typ I-Kollagen.

Neben antianabolen Effekten werden in der Literatur auch antikatabole Einflüsse der Salicylate auf den Knorpelstoffwechsel beschrieben. In einem tierexperimentellen Arthritismodell an Ratten demonstrierten TRNAVSKA und TRNAVSKY (1974) einen regulatorischen Effekt von Natriumsalicylat auf den Kollagenstoffwechsel. ROACH et al. (1975) erzeugten Knorpeldegenerationen durch die Kompression des Kniegelenkes von Kaninchen über einen definierten Zeitraum. Die mit Natriumsalicylat behandelten Tiere zeigten weniger schwere degenerative Veränderungen des Gelenkknorpels. Die Autoren nehmen an, daß die Substanz die Knorpeldegradation stärker inhibiert als die Syntheseleistungen.

Den Einfluß von Natriumsalicylat auf das histomorphologische Erscheinungsbild des Synovialgewebes vom Huhn haben wir vier Tage nach zweimaliger intraartikulärer Applikation von 20,0 mg der Substanz untersucht. Im Bereich des infrapatellaren Fettkörpers wurde eine mäßige hyperplastische Reaktion der Intima synovialis beobachtet, die lokal begrenzt war. Eine entzündliche Reaktion konnte nicht nachgewiesen werden, jedoch fiel das subsynoviozytische Gewebe durch eine unterschiedlich breite Fibrosierung auf. Die kurze Versuchsdauer schließt eine Detritus-

synovitis degenerativer Knorpelveränderungen an den artikulären Gelenkflächen als Ursache für die Fibrosierung aus.

Der Effekt von Natriumsalicylat auf das Synovialgewebe bei einer durch Chondroitinsulfatfraktionen induzierten Synovitis am Kaninchen wurde von GEORGE und CHRISMAN (1968) beschrieben. Die Dicke des Synovialgewebes, seine Zellularität und Vaskularisierung sowie die Ödembildung waren bei den mit Natriumsalicylat behandelten Tieren geringgradiger. Dieser positive Effekt auf durch Knorpelmatrixbestandteile induzierte Reizzustände der Synovialis dürfte sich auch auf das histomorphologische Erscheinungsbild in unseren Versuchsserien ausgewirkt haben. Da die Versuchsdauer zu gering war, um eine massivere Knorpeldegeneration mit Detritussynovitis zu erzielen, müssen molekulare Abbauprodukte als Reaktion auf die Stoffwechselinhibierung des Knorpelgewebes durch Natriumsalicylat für die von uns beobachteten leichten Reizzustände der Synovialis verantwortlich gemacht werden.

SERUP und OVESEN (1981) berichten aus der Klinik von einem ausgeprägten Fall fortgeschrittener rechtsseitiger Coxarthrose nach chronischer Acetylsalicylsäurebehandlung. Die Autoren halten es für möglich, daß eine Langzeitbehandlung mit Acetylsalicylsäure die Gelenkdestruktion bei Coxarthrosen beschleunigen kann, was in der Ausbildung einer Arthropathie resultiert, wie sie auch für Indometacin beschrieben wurde. Eine sichere Schlußfolgerung, welche die Kausalität und den zukünftigen Einsatz von Acetylsalicylsäure bei Arthrosen in Betracht zieht, kann von diesem Fall nicht gezogen werden.

Der Wirkungsmechanismus von **Glukokortikoiden** ist noch Gegenstand der Diskussion. Ihr Effekt auf den Gewebestoffwechsel als auch der therapeutische Effekt beruht nach neueren Untersuchungen mit größter Wahrscheinlichkeit auf einer Steigerung der Synthese spezifischer Proteine innerhalb steroidempfindlicher Zellen. Das in die Gewebe diffundierte Glukokortikoid bindet im Zytoplasma an einen spezifischen Rezeptor. Der Rezeptor-Steroidkomplex gelangt zum Nukleus und ist befähigt, reversibel an Chromatin zu binden und so den genetischen Apparat zur Synthese von mRNA zu veranlassen, die im Zytoplasma die Proteinsyn-

these steuert (BAXTER und FORSHAM 1972; SCHUTZ et al. 1975; IYNEDJIAN und HANSON 1977; BOLLA 1982). Das Protein, z.B. ein Peptid oder Enzym, ist für die spezifische Steroidwirkung verantwortlich (HARDING 1980). Steroidrezeptoren sind in Synovialzellen von Patienten mit chronischer Polyarthritis (BRAIDMAN et al. 1980) und im Gelenkknorpel nachgewiesen worden (YOUNG und STACK 1982; ROSNER et al. 1982). Über eine altersabhängige Affinitätsänderung der Steroidrezeptoren wurde von einigen Autoren berichtet (ADOLPHE et al. 1981; BOLLA 1982).

Es ist bis heute nicht geklärt, welche spezifischen Effekte für die antiinflammatorische Wirkung von Glukokortikoiden verantwortlich sind. Die Inhibierung der Leukozytenmigration und der Ödembildung am Entzündungsort sind wahrscheinlich von übergeordneter Bedeutung und werden evtl. durch einen Eingriff auf das Gefäßendothel bewirkt (GEHRING 1980; HARDING 1980).

Kortikosteroide wirken auf die Arachidonsäurekaskade (LEWIS und PIPER 1978). Die Prostaglandinsynthese wird nicht in vitro (VANE 1971; FLOWER et al. 1972), jedoch in tierexperimentellen Untersuchungen in vivo (GREAVES und McDONALD-GIBSON 1972; LEWIS und PIPER 1975) gehemmt. GRYGLEWSKI et al. (1975) fanden, daß Kortikosteroide die Freisetzung der Arachidonsäure aus Phospholipiden blockieren. Nach Untersuchungen von FLOWER und BLACKWELL (1979) induzieren sie die Freisetzung eines Phospholipase A_2-Inhibitors, wodurch beide Oxidationswege der Arachidonsäure indirekt gehemmt werden. Dexamethason reduzierte in Untersuchungen von HIGGS et al. (1979, 1984) in entzündlichen Exsudaten sowohl die Konzentration der Prostaglandine als auch die Leukozytenzahl, während Indometacin zwar die Prostaglandinkonzentration sehr stark herabsetzte, die Zahl der Leukozyten jedoch nur geringfügig verringerte.

Zur lokalen Therapie entzündlich-schmerzhafter Phasen rheumatischer Gelenkerkrankungen sind Steroide von HOLLANDER et al. (1951) in einer breit angelegten klinischen Studie intraartikulär appliziert worden. Die Substanzen erwiesen sich als potente Entzündungshemmer und werden

seitdem therapeutisch genutzt. Die Aufrechterhaltung der Gelenkfunktion steht dabei im Vordergrund (HOLLANDER 1974). Auch nach der Einführung der nichtsteroidalen Antirheumatika wird der therapeutische Nutzen der intraartikulären Steroidtherapie von einigen Autoren positiv beurteilt, bei strenger Indikationsstellung sei das Risiko klein (GRAY und GOTTLIEB 1983).

Die Therapie mit intraartikulären Steroidinjektionen führt jedoch unter Umständen zu schnell fortschreitenden Gelenkdestruktionen bei relativer Schmerzfreiheit, die von SWEETNAM et al. (1960) als Steroidarthropathien bezeichnet worden sind. CHANDLER und WRIGHT (1958) berichteten über Degenerationen der mit intraartikulären Steroidgaben behandelten Kniegelenke von Arthritikern, die röntgenologisch manifestierbar waren. Vorwiegend sind die gewichtsbelasteten Kniegelenke (STEINBERG et al. 1962; BENTLEY und GOODFELLOW 1969; ISHIKAWA 1978a,b) und Hüftgelenke betroffen (CHANDLER et al. 1959; BULMER 1972). Die Pathogenese dieser durch Steroide induzierten Arthropathien ist ungeklärt (MILLER und RESTIFO 1966). Eine Interferenz zwischen der Steroidwirkung und den protektiven Komponenten der entzündlichen Symptomatik steht im Vordergrund der Diskussion (CHANDLER und WRIGHT 1958; SWEETNAM et al. 1960), Osteonekrose und Osteoporose (BULMER 1972; KENZORA 1983) bzw. Trabekularfrakturen (SWEETNAM et al. 1960) werden ebenfalls als pathogenetische Faktoren angesehen. ISHIKAWA (1978a,b) fand in seinem Patientengut Gelenkdegenerationen nach intraartikulärer Kortikosteroidapplikation nur bei solchen Patienten, die vor der Therapie röntgenologisch bereits eine Gelenkspaltverminderung aufwiesen. Patienten ohne Erkrankung des rheumatischen Formenkreises können nach hochdosierter Glukokortikoidtherapie asymptomatische nichtinflammatorische Ergüsse im Kniegelenk entwickeln, die durch steroidinduzierte Veränderungen im synovialen Gefäßsystem hervorgerufen werden könnten (LALLY 1983). Degenerative Gelenkalterationen sind von diesem Autor nicht beobachtet worden. Die beschriebenen Steroidarthropathien können unter Umständen bereits nach einmaliger intraartikulärer Applikation auftreten (JESSERER 1971; MATHIES 1979).

Zur Aufdeckung der Pathogenese der durch Glukokortikosteroide hervorgerufenen Gelenkdegenerationen sind zahlreiche tierexperimentelle Untersuchungen durchgeführt worden. Intraartikuläre Injektionen von Kortikosteroiden in das Kniegelenk von Kaninchen induzieren degenerative Knorpelalterationen, die durch Chondrozytenkernnekrosen und Zystenbildung gekennzeichnet sind (MOSKOWITZ et al. 1970). SHAW und LACEY (1973) beobachteten nach intramuskulären und intraartikulären Injektionen von Kortison bzw. Methylprednisolon im Kniegelenk von Kaninchen eine Fibrillation der Gelenkknorpeloberfläche bei Verwendung von therapeutischen Dosierungen. Die ^{35}S-Aufnahme in das Knorpelgewebe war erniedrigt. Nach einem durch geeignete Dosen von Papain induzierten Proteoglykanverlust des Gelenkknorpels erholte sich das Gewebe nach einiger Zeit wieder, was durch eine Zunahme der metachromatischen Anfärbbarkeit der Proteoglykane sowie durch einen Anstieg der ^{35}S-Aufnahme nachzuweisen war. Bei gleichzeitiger Steroidgabe regenerierte sich das Gewebe nicht, eine ^{35}S-Aufnahme als Zeichen einer Proteoglykansyntheseleistung war nicht zu beobachten. Die Autoren beschreiben weiterhin eine Osteoporose des subchondralen Knochens. Zu gleichartigen Befunden kamen auch IKEZAKI et al. (1975) nach intraartikulärer Steroidapplikation in das Kniegelenk von Ratten. In einem Tierexperiment an Kaninchen, deren Kniegelenke täglich künstlich belastet wurden, führten wöchentliche Injektionen von Prednisolonacetat zu einer totalen Disorganisation des artikulären Knorpelgewebes (ISHIKAWA 1978a,b) und zu Fibrillation und Rupturen des Meniskus (ISHIKAWA 1981). An einem Arthritismodell an Kaninchen konnte HUNNEYBALL (1981) nach oraler Prednisolongabe schädigende Effekte auf den Proteoglykanstoffwechsel des Gelenkknorpels histologisch und biochemisch nachweisen.

An Primaten führten intraartikuläre Kortikosteroidinjektionen nicht zu signifikanten Alterationen (GIBSON et al. 1976). Auch SINOWATZ et al. (1977) konnten nach Injektionen von Dexamethason in das Kniegelenk von Schweinen nach zwei Monaten keine gravierenden Knorpelschäden beobachten. Histologisch waren vereinzelt Knorpelnekrosen in der Radiärzone nachzuweisen, und die subchondralen Knochentrabekel waren auffallend verstärkt. Nach acht Monaten wies der Gelenkknorpel Fissuren und

Erosionen auf, die teilweise bis zum subchondralen Knochen reichten. Interessant ist jedoch die Beobachtung von ROSNER et al. (1979), daß innerhalb des Gelenkknorpels offenbar verschiedene Regionen mit unterschiedlichem Verhalten gegenüber metabolischen Noxen existieren. Sie diskutieren die Möglichkeit, daß intrinsische Unterschiede im Knorpelgewebe verschiedener Regionen und damit unterschiedlichem metabolischem Verhalten Gelenke für eine Vielzahl von denkbaren Prädispositionen zur Entwicklung einer Arthrose konditionieren.

Die Destruktion des artikulären Knorpelgewebes von Kaninchen nach intraartikulären Injektionen von Glukokortikoiden untersuchten BEHRENS et al. (1975). Fissuren und interchondrale Zysten, die mit Gewebstrümmern ausgefüllt waren, nahmen mit der Anzahl der Injektionen zu. In Gewebekulturen von embryonalen Tibiaexplantaten von NMRI-Mäusen induzierte Dexamethason resorptive und degenerative Prozesse, die sowohl die Knorpel- als auch die Knochenmatrix beeinflussten (WEISCHER und FREY 1978).

Die beschriebenen degenerativen Effekte auf das Bindegewebe sind von vielen Autoren als Folge eines antianabolen Einflusses der Kortikosteroide auf den Bindegewebsstoffwechsel zurückgeführt worden. In einer In-vivo-Studie an Kaninchenkniegelenken demonstrierten MANKIN und CONGER (1966) die Abnahme der Synthese von Knorpelmatrixkomponenten nach intraartikulärer Applikation von Hydrokortisonacetat. In zahlreichen Studien konnte in vitro und in vivo demonstriert werden, daß Kortikosteroide den Glykosaminoglykanstoffwechsel (DENKO und BERGENSTAL 1961; KARZEL und DOMENJOZ 1963, 1969; ANASTASSIADES und DZIEWIATKOWSKI 1970; SHAW und LACEY 1973; LANGNESS und DECIUS 1978; LEWINSON und SILBERMANN 1978; HILL 1981; HUNNEY-BALL 1981) sowie die Kollagenbiosynthese (UITTO und MUSTAKALLIO 1971; CRUESS und HONG 1975; CUTRONEO et al. 1981) hemmen. Dexamethason inhibiert in Organkultur die Einbaurate von Thymidin in proliferierende Chondrozyten, ein Indiz für eine reduzierte De-novo-Synthese von RNA und Protein (MAOR und SILBERMANN 1981). Die Hemmung von Proteinbiosyntheseschritten wird bereits durch pharmakologische Steroidkonzentrationen erzielt (HILL 1981).

Für die Pathogenese der im Tierexperiment beobachteten Steroidarthropathien stellen BEHRENS et al. (1975) die folgende Hypothese auf: 1. Die antianabolen Effekte der Glukokortikoide führen zu einer massiven Abnahme der Syntheseraten aller wichtiger Knorpelmatrixkomponenten. 2. Der Proteoglykangehalt nimmt ab und führt zu einer Reduktion der Knorpelfestigkeit. 3. In den nicht gewichtsbelasteten Bereichen vermag der Knorpel seine Integrität zu wahren, während Belastung Zelltod und Matrixdegeneration mit Zystenbildung und Knorpelfissuren nach sich zieht. Lysosomale Enzymaktivitäten der zugrunde gehenden Chondrozyten könnten diesen Prozeß potenzieren.

In der Literatur sind aber nicht nur katabole, sondern auch antidegenerative Effekte der Glukokortikoide beschrieben worden. Nach anteriorer Synovectomie am Kniegelenk von Kaninchen regenerierte sich das Synovialgewebe in der Untersuchung von BENTLEY et al. (1975) strukturell und funktional nach intramuskulärer Hydrokortisongabe nicht vollständig. Der artikuläre Knorpel zeigte bei dieser Versuchsanordnung in 23% der nicht mit Steroiden behandelten Tiere oberflächliche Fibrillation mit Chondrozytenuntergang. Die intramuskuläre Gabe von Hydrokortison reduzierte diesen durch die Synovectomie induzierten degenerativen Effekt auf den Gelenkknorpel auf 1,8%. In Gewebekokulturen mit artikulärem Knorpelgewebe und Synovialis vom Schwein untersuchten TYLER et al. (1982) den Einfluß von Kortisol. Die Autoren beschrieben eine Inhibierung der Knorpeldegeneration, wenn Kortisol dem Kulturmedium zugesetzt war. Der Angriffspunkt wird vor allem in den Synovialzellen gesehen, in denen dosisabhängig die Produktion von "Katabolin" (DINGLE et al. 1979) und degradativen Enzymen gehemmt wird. Die Untersuchungen zeigten ebenfalls, daß in der Gewebekultur Knorpelgewebe auch von nicht arthritischem Synovialgewebe angegriffen wird.

In einer Gewebekokultur mit Rindernasalknorpel und rheumatoidem Synovialgewebe untersuchten STEINBERG et al. (1983) die Proteoglykandegradation. Hydrokortison inhibierte den durch die Synovialis induzierten Proteoglykanabbau. Die Autoren erklären dieses Phänomen mit der stabilisierenden Wirkung der Substanz auf Zellmembranen und der Hemmung

der lysosomalen Enzymfreisetzung. In der Ratte inhibiert Kortisonacetat die kollagenolytische Aktivität im Knochengewebe (CRUESS und HONG 1975). In unserer Arbeitsgruppe konnte LIEBELT (1984) in In-vitro- und In-vivo-Untersuchungen aufzeigen, daß Dexamethason, welches als lysosomenmembranstabilisierendes Agens angesehen wird (BEAUFAY et al. 1959; WEISSMANN 1971; RINGROSE et al. 1975; SMITH et al. 1976; OKIMURA et al. 1979), die Aktivität destruierender lysosomaler Hydrolasen im artikulären Knorpelgewebe in der Frühphase einer biochemisch induzierten Modellarthrose vermindert. Mit steigender Versuchsdauer nahm die Glucuronidaseinhibierung ab, weil vermutlich zytotoxische Effekte zur Freisetzung der Enzyme führten, die dann durch Dexamethason nicht beeinflußt wurden. Die therapeutische Relevanz der lysosomenprotektiven Eigenschaften ist jedoch wegen der offenbar vorherrschenden antianabolen Effekte der Glukokortikoide (ROACH et al. 1975) in Frage zu stellen (LIEBELT 1984).

In Untersuchungen von KALBHEN und Mitarbeitern (1978, 1982a,b) konnte die knorpelzerstörende Wirkung von Dexamethason am Kniegelenk des Huhnes sowohl röntgenologisch und makroskopisch als auch mit stereoelektronenoptischen Methoden demonstriert werden. Im Stereoelektronenmikroskop lassen sich deutliche Zeichen einer beginnenden Degeneration des Knorpelgewebes mit Fibrillation und Aufrauhung der Knorpeloberfläche bereits zwei Wochen nach einmaliger intraartikulärer Injektion von 1,0 mg Dexamethason beobachten (KALBHEN 1982a).

Sechs bzw. zwölf Wochen nach intraartikulärer Applikation von 1,0 mg Dexamethason demonstriert LIEBELT (1984) im histologischen Bild fortschreitende Knorpeldestruktionen von beträchtlichem Ausmaß. Im Verlaufe derartiger Degenerationsprozesse des artikulären Knorpelgewebes kommt es zu einem Anfluten von Knorpelabbauprodukten und -detritus in der Synovialflüssigkeit. Wie wir im Rahmen unserer an dieser Stelle vorgestellten Untersuchungsergebnisse mehrfach gezeigt haben, lösen diese Abbauprodukte eine Begleitsynovitis mit charakteristischer Pathomorphologie aus. Wir sind in unserer Untersuchung der Frage nachgegangen, welchen Einfluß intraartikuläre Dexamethasoninjektionen auf das histo-

morphologische Erscheinungsbild des Synovialgewebes entfalten. Aufgrund der von KALBHEN (1982a) und LIEBELT (1984) erhobenen Befunde am Gelenkknorpel müssen wir die Entwicklung einer Begleitsynovitis in die Betrachtung unserer Ergebnisse einbeziehen.

Dennoch konnten wir Knorpeldetritus im Synovialgewebe nicht nachweisen. Dies ist wohl eine Konsequenz der angewandten Präparationstechnik, bei der nur die Patella mit dem infrapatellaren Fettkörper entnommen wurde. Detritus reichert sich, wie wir in unseren Versuchsserien am Kniegelenk der Ratte gezeigt haben, jedoch bevorzugt im Synovialgewebe der ventralen meniscotibialen Umschlagsfalte an.

Die histopathomorphologischen Alterationen des Synovialgewebes nach intraartikulärer Dexamethasonapplikation sind im Vergleich zu den Befunden bei der durch Natriummonojodacetat induzierten Modellarthrose geringgradiger. Nach einer Versuchsdauer von sechs Wochen ist eine leichte Hyperplasie der Synoviozyten zu beobachten, die Fibrosierung des subsynoviozytischen Gewebes ist auf einen schmalen Bereich beschränkt. Eine Extravasation von entzündlichen Zellen konnte nach dieser Versuchsdauer nicht nachgewiesen werden.

Erst nach 12 Wochen sind die Gewebsalterationen ausgeprägter. Die Fibrosierung der Synovialis vom adipösen Typ ist mit einer auffallenden Vaskularisierung verbunden, während die Intima synovialis über dieser kollagenreichen fibrösen Schicht an einigen Stellen fehlt. Anzeichen für eine voraufgegangene Gewebereaktion sind Fibrinablagerungen in der Faserstruktur des fibrösen subsynoviozytischen Gewebes verbunden mit einer Hyperplasie der Synoviozyten. Hyperämische Gefäße und leichte perivaskuläre Infiltrate sind beobachtet worden.

Der Schweregrad der Begleitsynovitis einer degenerativen Gelenkknorpelalteration ist von vielen, untereinander in Beziehung stehenden Faktoren abhängig. Die Menge und pathogenetische Qualität der Knorpeldestruktionsprodukte einerseits und die individuellen Unterschiede in der synovialen Reaktion andererseits bestimmen Ausmaß und Dauer der Synovitis

entscheidend mit. Während Dexamethason am Gelenkknorpel degenerative Prozesse auszulösen vermag, die zu einer Begleitsynovitis führen können, wirken sich die antiinflammatorischen Eigenschaften der Substanz auf die entzündliche Reaktion des Synovialgewebes aus.

Die Glukokortikoidwirkungen auf den Entzündungsprozeß sind im wesentlichen durch folgende Einflüsse gekennzeichnet (BLOCK et al. 1982): Die gesteigerte Permeabilität der Kapillaren wird reduziert. Dies führt zu einem Rückgang der Exsudation von Plasma in das Gewebe. Die Kortikosteroide greifen aber auch in protektive Mechanismen der Entzündung ein, indem sie die Chemotaxis, d.h. die zielgerichtete Bewegung von Phagozyten in Richtung auf das Entzündungsgeschehen, beeinflussen. Sie blokkieren somit die Chemotaxis von Phagozyten (GREEN und MANGAN 1983) und die spezifische Lymphozyten- und Plasmazellinfiltration (BROUILHET et al. 1982).

Glukokortikoide besitzen antiproliferative Eigenschaften. LANGNESS und DECIUS (1978) untersuchten die zytostatischen Eigenschaften von Prednisolon auf Mäusefibroblastenmonolayerkulturen. Die Substanz hemmte die Proliferation und verzögerte die Glykosaminoglykansynthese. Die zytostatische Wirkung wird direkt an der Bindegewebszelle entfaltet (LANGNESS und DECIUS 1978) und ist auf einen inhibitorischen Effekt auf die Oxidation und Glykolyse zurückzuführen (PAGE THOMAS und DINGLE 1955; DINGLE und PAGE THOMAS 1957). Kortikosteroide führen zu einem gesteigerten Laktatspiegel und zu einem erhöhten Sauerstoffdruck in der Synovia, sie senken die Zellatmung von Synovialzellen aus arthritischen Gelenken in vitro (BINZUS 1971). Dieser Effekt kann nach Ansicht dieses Autors positiv gedeutet werden, denn in Zellen von rheumatischem Gewebe herrscht eine pathologisch hohe Zellatmung vor. Negativ wirkt sich jedoch die Zunahme der aeroben Glykolyse und der Mitoserate aus, denn als Resultat der Laktatakkumulation in der Synovialflüssigkeit folgt nach Abklingen der Steroidwirkung eine stärkere Stimulation der Zellatmung der Synovialis als vor der Steroidtherapie (BINZUS 1971).

Die antiproliferativen Effekte der Glukokortikoide bedingen die in unseren Versuchsserien beobachtete geringgradige Synoviozytenhyperplasie

und Fibrosierung. Wir konnten jedoch auch gewebsschädigende Wirkungen des intraartikulär verabreichten Kortikosteroids Dexamethason demonstrieren. Nach 12 Wochen Versuchsdauer traten Fettgewebsnekrosen mit ausgeprägter Lipophagenreaktion in Erscheinung, wie sie auch im Tierexperiment von BALASUBRAMANIAM und PRATHAP (1972), DÜRR (1981) und MOHR (1984) beschrieben worden sind. KRAHL (1970) sowie GOTTLIEB und RISKIN (1980) weisen auf spontane Sehnenrupturen nach lokaler Kortikosteroidapplikation hin. Nach Untersuchungen von EYMONTT et al. (1982) bewirken intraartikuläre Steroidapplikationen eventuell eine Abnahme der Permeabilität der Synovialis, was zu einer Verschlechterung der nutritiven Versorgung des artikulären Knorpelgewebes führen könnte.

Unsere tierexperimentell-pharmakologischen Untersuchungen zur Wirkung intraartikulärer Injektionen von Dexamethason auf das Kniegelenk von Hühnern haben durch die Substanz induzierte Gewebealterationen demonstriert, die im Rahmen der Ergebnisse anderer Untersucher zu einer strengen Indikationsstellung bei der Therapie von Arthrosen Anlaß geben. Wenn auch tierexperimentelle Studien nicht vorbehaltlos auf die Verhältnisse beim Menschen übertragen werden können, so muß dennoch das Risiko einer lokalen Steroidtherapie bei degenerativen Gelenkerkrankungen als bedenklich hoch eingeschätzt werden, weil tierexperimentelle Befunde und klinische Studien gleichwertige destruktive Wirkungen auf die behandelten Gelenke aufgezeigt haben.

Neben der Therapie degenerativer Gelenkerkrankungen mit Kortikosteroiden bzw. nichtsteroidalen Antiphlogistika, welche die klinischen Symptome der Arthrose vor allem in der aktivierten Phase bessern, wird die Basistherapie mit Antiarthrotika diskutiert, welche chondroprotektive Eigenschaften aufweisen sollen. Wir haben im Rahmen unserer Untersuchungen eine durch Dexamethason induzierte Gelenkdegeneration einer Knorpelschutztherapie mit dem **Glykosaminoglykan-Peptid-Komplex DAK 16** (in Arumalon^{R}) und **Glykosaminoglykanpolysulfat GAGPS** (Arteparon^{R}) unterzogen. Aufgrund der von uns gewählten Untersuchungsbedingungen konnten wir die chondroprotektive Wirkung der genannten Pharmaka nicht untersuchen. Wir sind im Rahmen unserer Studien der Frage nachgegangen,

wie sich diese Substanzen auf die Histomorphologie des durch eine Steroidarthropathie alterierten Synovialgewebes auswirken. Hierbei galt es, Strukturveränderungen zu studieren, die im Pathogenesekonzept der Arthrose faktoriell zu berücksichtigen sind.

DAK 16 ist ein Glykosaminoglykan-Peptid-Komplex, der die hochmolekulare Fraktion eines Knorpel-Knochenmark-Extraktes darstellt, welcher als Arumalon^{R} im Handel ist (KALBHEN 1966). Die Aminosäurezusammensetzung weist auf einen kollagenen Charakter des Peptidanteils hin (KALBHEN 1966, KALBHEN et al. 1966). Nur diese hochmolekulare Fraktion von Arumalon^{R} erhöht den Glykosaminoglykanstoffwechsel in Fibroblastenkulturen (KALBHEN et al. 1967b, 1968, 1970; KARZEL und DOMENJOZ 1963; KARZEL et al. 1966, 1969). Zahlreiche Untersuchungen über einen stimulierenden Effekt von Knorpel-Knochenmark-Extrakt auf den Stoffwechsel des Knorpelgewebes liegen vor, wobei sowohl die Produktion von Glykosaminoglykanen (WEIGEL und JASINSKI 1962; WAGENHÄUSER et al. 1963; DENKO 1964; RICHTER 1964; ZOPPINI und COARI 1967; BOLLET 1968) als auch die Kollagenbiosynthese (ADAM et al. 1975) erhöht wird. Dabei aktiviert Arumalon^{R} die Schwefelinkorporation im pathologisch degenerierten arthrotischen Knorpel viel stärker als im normalen Knorpelgewebe, wie JASINSKI und MORSCHER (1971) in vitro an menschlichem Operationsmaterial nachweisen konnten. In sehr hohen Dosen inhibiert DAK 16 den Knorpelmetabolismus (DINNENDAHL und KALBHEN 1971).

Der Knorpel-Knochenmark-Extrakt hemmt weiterhin die autologen Enzyme Hyaluronidase und Kollagenase (IWANGOFF et al. 1969; WEIGEL et al. 1969). Für diese antikatabole Aktivität wird ebenfalls die hochmolekulare Fraktion DAK 16 verantwortlich gemacht (WEIGEL et al. 1969). Auf den durch Papain hervorgerufenen Ohrenkollaps beim jungen Kaninchen wirkt sich Arumalon^{R} durch eine deutlich beschleunigte Regression aus (JASINSKI und WEIGEL 1965). Die Autoren diskutieren eine Schutzwirkung des Knorpel-Knochenmark-Extraktes gegenüber Papain bei gleichzeitiger Stimulierung der Knorpelreparationsvorgänge. LIEBELT (1984) beschreibt eine deutlich inhibitorische Wirkung des GAG-Peptid-

Komplexes DAK 16 auf die Aktivität der Enzyme ß-Glucuronidase und Saure Phosphatase in vitro. Bei der In-vivo-Therapie einer durch intraartikuläre Injektionen von Dexamethason induzierten tierexperimentellen Gonarthrose am Huhn wirkten sich die antikatabolen Effekte von DAK 16 erst in einem späten Arthrosestadium positiv auf die Inhibierung der Enzymaktivitäten aus, weil die durch zytotoxische Effekte bedingte lysosomale Enzymfreisetzung nicht durch die lysosomenmembranstabilisierende Steroidwirkung antagonisiert wird. Die knorpelprotektive Eigenschaft von DAK 16 ist nicht allein auf ihre antikatabole Wirkungskomponente zurückzuführen, sondern vermutlich wesentlich durch die anabole Stimulation des Knorpelstoffwechsels gekennzeichnet (FREI et al. 1967). Mit Hilfe des Transmissionselektronenmikroskops demonstrierten ANNEFELD und KALBHEN (1983) die ultrastrukturell nachweisbaren protektiven Effekte von DAK 16 auf die Chondrozyten. Die Knorpelzellen sind stoffwechselaktiver als die unbehandelten Kontrollen. Eine durch Natriummonojodacetat induzierte Knorpelschädigung wurde durch DAK 16 deutlich in ihrer Progredienz verlangsamt (ANNEFELD et al. 1983).

Auch in anderen tierexperimentellen Arthrosemodellen zeigte der Knorpel-Knochenmark-Extrakt Arumalon^{R} eine verlangsamende Wirkung auf die Gelenkknorpeldegeneration bzw. konnte diese aufhalten und die Regeneration des Knorpelgewebes stimulieren (VUCICEVIC et al. 1969; NEWTON et al. 1981; KALBHEN 1981, 1982a; WILHELMI und MAIER 1983b). Diesen die Arthroseprogredienz verlangsamenden oder gar zum Stillstand bringenden Effekt entfaltet Arumalon^{R} vor allem dann, wenn die Knorpelschädigung einen bestimmten Schweregrad noch nicht erreicht hat (NEUMÜLLER et al. 1981; GIALAMAS et al. 1983; SCHERBACH 1983). Arumalon^{R} beschleunigt darüberhinaus die Heilung experimenteller Hautwunden bei Ratten (CUNITZ 1967) bzw. die Frakturheilung von Rippenbrüchen (UHER und HRABOVSKY 1973).

Zahlreiche klinische Studien belegen die gute therapeutische Wirksamkeit des Knorpel-Knochenmark-Extraktes Arumalon^{R} bei der Behandlung degenerativer Gelenkerkrankungen (WAGENHÄUSER et al. 1963; ADLER et al. 1970; DIXON et al. 1970; REJHOLEC 1983).

In In-vivo-Studien an Hühnern ließ sich eine durch verschiedene steroidale und nichtsteroidale Antirheumatika induzierte Knorpelschädigung durch intraartikuläre oder intramuskuläre Applikation von DAK 16 signifikant vermindern oder zum Stillstand bringen (KALBHEN 1982b). Wir haben in der vorliegenden Untersuchung eine durch Dexamethason ausgelöste Arthropathie mit intraartikulären Injektionen von DAK 16 behandelt und das histomorphologische Erscheinungsbild des Synovialgewebes untersucht.

Unsere Befunde bestätigen die durch das Kortikosteroid hervorgerufenen progredienten Knorpelschädigungen, die zu einer Begleitsynovitis führen. Die Synoviozyten der Intima synovialis des infrapatellaren Fettkörpers zeigten nach einer Versuchsdauer von sechs Wochen eine stark ausgeprägte Hyperplasie und Hypertrophie von mittlerem Ausmaß, was auf eine intensive Stoffwechselaktivität der Zellen schließen läßt. Perivaskuläre Infiltrate von entzündlichen Zellen sind ebenfalls beobachtet worden. Nach einer Versuchsdauer von 12 Wochen war die Hyperplasie der Synoviozyten der Intima synovialis nur noch von mittlerer Intensität und im wesentlichen auf Regionen mit Synovialfalten beschränkt. In unseren Untersuchungen hat DAK 16 nach sechs Wochen Versuchsdauer noch keinen wesentlichen Einfluß auf das artikuläre Knorpelgewebe entfaltet. Da aber nach 12 Wochen bereits eine deutlich geringgradigere Fibrosierung des subsynoviozytischen Gewebes gegenüber den allein mit Dexamethason behandelten Tieren auszumachen war, können wir hieraus schließen, daß die Substanz erst nach sechs Wochen in der Lage war, die Progredienz der durch Dexamethason induzierten Knorpeldegeneration aufzufangen. Die Begleitsynovitis ist durch diesen knorpelschützenden Effekt weniger lange aktiviert, was sich in unseren Versuchsserien durch eine geringere Fibrose des adipösen Synovialgewebes manifestiert. Dies ist als positiver Einfluß des GAG-Peptid-Komplexes DAK 16 auf die Synovialis im Verlauf einer Knorpeldegeneration zu werten, vorausgesetzt, daß die Substanz lange genug eingesetzt wird. Gleichartige Befunde konnten wir auch für die mit Glykosaminoglykanpolysulfat (GAGPS) therapierte Steroidarthropathie erheben. Ob die von uns untersuchten Chondroprotektiva auch einen negativen Einfluß auf das Gelenkkapselgewebe ausüben, können wir anhand unserer Versuchsanordnung nicht entscheiden.

In welcher Weise und welchem Ausmaß der GAG-Peptid-Komplex DAK 16 die inflammatorische Reaktion des Synovialgewebes im Stadium der Begleitsynovitis beeinflußt, ist nur schwer abzuschätzen. Unsere Befunde nach einer Versuchsdauer von sechs Wochen sprechen dafür, daß sich die anabol-stimulierenden Effekte, wie sie für Knorpelzellen gezeigt worden sind, auch in einer Hypertrophie und Hyperplasie der Synoviozyten auswirken. Über eine Stimulation der Knorpelzellproliferation unter dem Einfluß von Knorpel-Knochenmark-Extrakt ist berichtet worden (PILZ 1965; RUSSO 1978). Nach subcutanen Injektionen des Knorpel-Knochenmark-Extraktes Arumalon^{R} fanden SILBERBERG und HASLER (1968) eine Hypertrophie und eine intensivierte Entwicklung von Zellorganellen in Chondrozyten vom Hüftgelenkknorpel ausgewachsener Mäuse vom Stamm C57 black. Die Autoren deuten diese Befunde mit der verstärkten Zellaktivität bezüglich der Protein- und Lipidsynthese und der Sulfatierung von Polysacchariden und sehen den Angriffspunkt der Substanz direkt in der Knorpelzelle. Gleiche Ergebnisse fanden SILBERBERG und SILBERBERG (1967) auch in nicht ausgewachsenen Mäusen des Stammes C57 black bzw. in STRN-Mäusen. GRUETER und GROSSKURTH (1970) berichten von einer signifikanten Steigerung der Zellteilungsrate im Sinne einer erhöhten Proliferation durch Arumalon^{R} bei C57 black-Mäusen.

Am Modell des Cottonpellet-Granuloms an Ratten demonstrierten JASINSKI und GRAUWILER (1961) die antagonistische Wirkung von Rumalon^{R} auf die durch Kortison hervorgerufene Hemmung der Granulombildung. Es wäre demnach denkbar, daß der GAG-Peptid-Komplex in unseren Versuchsserien die antiproliferativen Effekte des Dexamethason teilweise aufhebt und die Bindegewebsreaktion in der aktivierten Phase der Modellarthrose in stärkerem Maße abläuft als bei alleiniger Steroidapplikation. In diesem Sinne wäre eventuell auch das Auftreten von perivaskulären Infiltrationen bei einer mit DAK 16 therapierten Steroidarthropathie zu interpretieren. Eine Bindegewebsreaktion auf den GAG-Peptid-Komplex ist jedoch nicht auszuschließen, da das Tierkollektiv aus der Serie der unbehandelten Dexamethasonarthropathie keine Extravasate zeigte. KULCZYCKI (1965) fand in einer tierexperimentellen Untersuchung eine verstärkte Akkumulation von Lymphozyten und Histiozyten in mit Knorpel-Knochen-

mark-Extrakt gefüllten subcutan in Mäusen implantierten Glaskapillaren verbunden mit einer signifikanten Teilungsrate von Bindegewebszellen.

In einer weiteren Versuchsserie untersuchten wir die Wirkung des **Glykosaminoglykanpolysulfats GAGPS** (Arteparon^{R}) auf das histomorphologische Erscheinungsbild des Synovialgewebes bei einer durch Dexamethason induzierten Steroidarthropathie des Kniegelenks vom Huhn. Zahlreiche klinische Studien berichten über die Wirksamkeit von GAGPS in der Therapie degenerativer Erkrankungen vor allem der großen Gelenke (DETTMER et al. 1980; HOFMANN 1981; HESS et al. 1982; SIEGMETH und RADI 1983).

Im Tierexperiment reduziert GAGPS die Inzidenz der Gelenkdegenerationen bei der spontanen Gonarthrose der Maus C57 black, jedoch ist die antiarthrotische Wirksamkeit in diesem Tiermodell weniger stark ausgeprägt als bei Verabreichung von Knorpel-Knochenmark-Extrakt (WILHELMI und MAIER 1983b). An einem Immobilisationsmodell am Kaninchenkniegelenk verringerte GAGPS bei intraartikulärer und intramuskulärer Applikation gleichermaßen die Progredienz der experimentellen Arthrose (VIDEMAN und VANHARANTA 1983) und reduzierte den Proteoglykanverlust der Knorpelmatrix (GOLDING und GHOSH 1983). DUSTMANN et al. (1974b) zeigten nach artifizieller Knorpelschädigung am Kaninchen nach intraartikulärer Gabe von Arteparon^{R} eine deutliche Reduktion frustraner Chondrozytenclusterbildung.

An dem in unserer Arbeitsgruppe entwickelten metabolisch induzierten tierexperimentellen Arthrosemodell am Huhn konnte KALBHEN (1983b) in vivo die antiarthrotische und chondroprotektive Wirksamkeit von GAGPS sowohl bei intramuskulärer als auch bei intraartikulärer Applikation demonstrieren. Ein therapeutischer Effekt war nicht nur im Initialstadium der Gelenkdegeneration zu erzielen, sondern auch dann, wenn die Therapie erst im fortgeschrittenen Stadium der Gonarthrose begonnen wurde. Ultrastrukturelle morphometrische Studien von ANNEFELD und FASSBENDER (1983) zeigten die stimulatorische Wirkung von systemisch verabreichtem Glykosaminoglykanpolysulfat auf die gesteigerte sekretorische

Aktivität von Chondrozyten. Bei Ratten erhöht GAGPS die Überlebensrate der Knorpelzellen bei einer durch Dexamethason induzierten Standardschädigung um 39%.

Glykosaminoglykanpolysulfat reichert sich bevorzugt in arthrotischem Knorpelgewebe an (DETTMER 1966; ENISLIDIS 1972), wo es sowohl nach intramuskulärer (GALLACCHI und MÜLLER 1980) als auch nach intraartikulärer Applikation über einen langen Zeitraum verweilt (IWATA und KANEKO 1980b). Es wird nach Untersuchungen von IWATA und KANEKO (1980a) fast unverändert in den Gelenkknorpel aufgenommen. Nach intraartikulärer Injektion von GAGPS beobachteten MOMBURG et al. (1976) in der Synovialflüssigkeit einen Anstieg der Hyaluronatkonzentration bei gleichzeitiger Abnahme der Hyaluronatgesamtmenge. VERBRUGGEN und VEYS (1977) zeigten, daß die Substanz die Hyaluronatproduktion von synovialen Fibroblasten erheblich steigert. Die relative Viskosität der Synovia nimmt zu. RAINER und RIBITSCH (1983) führen die Viskositätserhöhung auf eine vermehrte Ausbildung von Wasserstoffbrückenbindungen zwischen zwei Hyaluronatmolekülen und einem GAGPS-Molekül zurück, was zu einer Ausbildung von höhermolekularen Komplexen und in der Folge zu einer Viskositätserhöhung führt. Bei höheren GAGPS-Konzentrationen besetzen die GAGPS-Moleküle möglicherweise alle Haftstellen der Hyaluronsäuremoleküle, so daß es nicht mehr zu einer Hyaluronatvernetzung kommen kann. MOMBURG et al. (1976) erklären den Wirkungsmechanismus der Substanz mit einem Effekt auf katabole und anabole Stoffwechselleistungen. GAGPS ist ein kompetitiver Hemmstoff verschiedener lysosomaler Hydrolasen, die Hyaluronsäuremoleküle abbauen. Ihre Aktivität ist bei entzündlichen Gelenkerkrankungen erhöht. GREILING (1983) konnte bei niedrigen Glykosaminoglykanpolysulfatkonzentrationen eine Zunahme der Glykosaminoglykansynthese nachweisen. Dieser stimulierende Effekt geht bei höheren Konzentrationen in eine inhibitorische Wirkung über. Bei niedrigen GAGPS-Konzentrationen scheint vor allem der Abbau gehemmt zu sein, was in einer Proteoglykanvermehrung besonders im Extrazellulärraum resultiert (GREILING und KANEKO 1973; KLEESIEK et al. 1981; KLEESIEK und GREILING 1982). GREILING (1983) diskutiert eine extralysosomale Inhibition während der Pinozytose extrazellulärer Proteoglykane und Glykosaminoglykane.

In vitro ist GAGPS ein wirksamer Inhibitor der DNA- und RNA-Polymerase, welche Schlüsselenzyme für die Steuerungsmechanismen bei der Proteinbiosynthese und somit der Proteoglykan- und Hyaluronatproduktion darstellen (GREILING 1983). Bei hoher GAGPS-Konzentration scheint nach Ansicht dieses Verfassers die Synthesehemmung der überwiegende Effekt zu sein.

Neben der genannten Enzymhemmung durch GAGPS sind inhibitorische Wirkungen auch an anderen Fermentsystemen gezeigt worden. Arteparon^{R} hemmt in vitro die Aktivität lysosomaler Enzyme von menschlichen polymorphkernigen Leukozyten (KRUZE et al. 1976b; BAICI et al. 1980; BAICI und FEHR 1980; MIKULIKOVA und TRNAVSKY 1982). Eine In-vitro-Inkubation von artikulärem Knorpelgewebe in Gegenwart von GAGPS führt zu einer Hemmung der lysosomalen Enzyme ß-Glucuronidase und Saure Phosphatase (LIEBELT 1984). Arteparon^{R} ist weiterhin ein potenter Inhibitor der Enzymaktivität von Kathepsin B1 (KRUZE et al. 1976a; STANCIKOVA et al. 1977; TRNAVSKY 1980). Schließlich verhindert GAGPS den durch Papain hervorgerufenen Ohrenkollaps beim Kaninchen (STERN et al. 1968).

Über einen interessanten Effekt des GAGPS berichtet EGG (1983). In seinen Untersuchungen hemmte die Substanz in Zellkulturen dosisunabhängig Prostaglandin E_2. Prostaglandine vom E-Typ scheinen als physiologische und pathologische Regulatoren des Knochen- und Knorpelstoffwechsels wichtig zu sein. Sie können u.a. den Knorpelabbau stimulieren (TEITZ und CHRISMAN 1975) und die Matrixsynthese des Knorpels inhibieren (EISENBARTH und LEBOVITZ 1974).

Unsere histomorphologischen Untersuchungen am Synovialgewebe des Huhns sechs Wochen nach einer mit GAGPS therapierten Steroidarthropathie zeigten qualitativ gleichartige Gewebsalterationen, wie wir sie bereits in der Diskussion der Versuchsserien der mit GAG-Peptid-Komplex therapierten Dexamethason-induzierten Arthrose besprochen haben. Auch bei den mit Arteparon^{R} therapierten Versuchstieren waren die histomorphologischen Veränderungen der Synovialis nach sechs Wochen

Versuchsdauer deutlich ausgeprägter als nach 12 Wochen. Sie waren durch eine Hyperplasie und Hypertrophie der Intima synovialis gekennzeichnet. Obwohl aus der Klinik von gelegentlichen Reizzuständen nach erstmaliger intraartikulärer Applikation von Arteparon^{R} berichtet worden ist, die sich durch Kapselschwellungen und Reizergüsse äußern (EYLAU 1966), möchten wir unsere Befunde jedoch nicht mit diesen Nebenwirkungen der intraartikulären GAGPS-Therapie in Verbindung bringen. Da die Gewebereaktion in unseren Versuchsserien mit DAK 16 und GAGPS gleichermaßen auftrat, ist eine Interaktion mit der durch die Steroidarthropathie hervorgerufenen Begleitsynovitis, die wir für die Versuchsserien mit GAG-Peptid-Komplex DAK 16 diskutiert haben, wahrscheinlicher. Einen gelegentlich nach intraartikulärer Applikation von Arteparon^{R} beobachteten Hämarthros (FUJIMOTO und UENO 1973; UENO 1980) haben wir bei unseren Versuchstieren nicht angetroffen.

Von Bedeutung ist in diesem Zusammenhang, daß sich in der Klinik unter der Behandlung mit Knorpelschutzpräparaten wie Arteparon^{R} oder Arumalon^{R} eine Verminderung der Schmerzsymptomatik nachweisen läßt. Dieser indirekte analgetische Effekt kann aufgrund unserer tierexperimentellen Untersuchungen damit erklärt werden, daß die Therapie mit Chondroprotektiva zu einer Reduktion der Entstehung von Irritationsfaktoren (Abbauprodukte der Knorpelmatrix, Detritus) im arthrotischen Synovialgelenk führt.

5. ZUSAMMENFASSUNG

Arthrosen als degenerativ-rheumatische Erkrankungen vor allem der gewichtstragenden Gelenke besitzen nach epidemiologischen Studien einen beträchtlich hohen Anteil an der Gesamtmorbidität der Bevölkerung. Ihr zunächst klinisch latent verlaufender progredient degenerativer Krankheitsprozeß wird unter Umständen erst nach langer Zeit von phasenhaft auftretenden entzündlichen Reaktionen ("aktivierte Arthrose") begleitet, welche die Gelenkerkrankung auch klinisch manifest werden lassen. Für die Pharmakotherapie der Arthrose muß dieser Krankheitsverlauf, der durch latent degenerative und "aktivierte" entzündliche Phasen gekennzeichnet ist, berücksichtigt werden. Der schleichende Beginn und der langsame Knorpelstoffwechsel sowie die noch nicht vollständig geklärte Ätiopathogenese erschweren klinisch-pharmakologische Untersuchungen zur Wirkung antirheumatischer und antiarthrotischer Pharmaka außerordentlich.

An unserem Institut wurde aus diesem Grunde ein tierexperimentelles Arthrosemodell an Hühnern und Ratten entwickelt, welches es sowohl anhand röntgenologischer als auch makroskopischer Bewertungsparameter gestattet, die Einwirkung verschiedener Pharmaka auf den Gelenkknorpel zu untersuchen. Zahlreiche In-vitro-Untersuchungen haben demonstriert, daß Antirheumatika vom Typ der steroidalen und nichtsteroidalen Antiphlogistika sowohl anabole als auch katabole Stoffwechselleistungen des Knorpelgewebes beeinflussen können. Es ist deshalb unerläßlich, in vivo die pharmakologischen Wirkungsqualitäten und -mechanismen der Substanzen abzuklären um festzustellen, welche Stoffwechseleffekte überwiegen.

Ziel der vorliegenden Untersuchung war es, in einem Tierexperiment anhand spezifischer histochemischer Färbemethoden den Einfluß verschiedener Antirheumatika auf das Synovial- und Knorpelgewebe mikromorphologisch zu studieren, um auf diese Weise Aufschlüsse über einen eher

anabol-stimulierenden oder katabolen Effekt auf die metabolische Homöostase des Gelenkes zu erhalten. Grundlage dieser Untersuchung von Antirheumatika aus unterschiedlichen chemischen Substanzklassen war die Erarbeitung eines pathogenetischen Konzepts für die von uns eingesetzte biochemisch induzierte Modellarthrose am Rattenkniegelenk.

Durch intraartikuläre Injektion der bindegewebsinhibitorischen Substanz Natriummonojodacetat konnten wir progrediente Knorpelschädigungen der artikulären Gelenkflächen auslösen, die histologisch eine gute Übereinstimmung mit den bei der Gonarthrose des Menschen auftretenden histopathomorphologischen Knorpelalterationen aufweisen. Gelenkknorpel und Synovialgewebe stehen jedoch innerhalb des metabolischen Regelkreises der synovialen Gelenke in enger Beziehung zueinander - unphysiologische Veränderungen auf der einen Seite haben eine Reaktion des anderen Gewebes zur Folge. Der Verlauf des Arthroseprozesses ist aus diesem Grunde immer an Knorpel- und Synovialgewebe gleichermaßen zu verfolgen. Erstmals haben wir bei biochemisch induzierten Gelenkdegenerationen am Versuchstier die histopathologische Diagnose an der Synovialis gestellt und in die Bewertung und Beurteilung der Modellarthrose eingebracht.

Durch lokale Applikation von Natriummonojodacetat in das Kniegelenk von Ratten haben wir biochemisch eine Gelenkdegeneration induziert und deren Verlauf über 17 Wochen in bestimmten Zeitabständen histomorphologisch anhand mikrophotographischer Darstellungen dokumentiert. So konnten wir die gegenseitige Beeinflussung von Knorpel- und Synovialgewebe in einer mikromorphologischen Studie demonstrieren und die Modellarthrose zum ersten Mal in ihrem phasenhaften Verlauf zwischen degenerativen und entzündlichen Stadien darstellen.

Nach ein bis zwei Wochen Versuchsdauer zeigt sich eine leichte Irritation des Synovialgewebes, jedoch ohne deutliche entzündliche Reaktion. Die Synoviozyten der Intima synovialis weisen Hyperplasie und Hypertrophie von geringem bis mittlerem Ausmaß auf, was als kompensatorisch-proliferative Reaktion auf die durch Natriummonojodacetat gehemmte Syntheseleistung der Bindegewebszellen zu deuten ist. Da die postmitotischen Knorpelzellen diese metabolische Gefährdung nicht durch Zellpro-

liferation ausgleichen können, wird die mechanische Integrität des Gelenkknorpels durch die Inhibierung der Chondrozytensyntheseleistungen aufgehoben. Histologisch sind erste Anzeichen einer Knorpeldegeneration - Fibrillation und Aufrauhung der Gelenkknorpeloberfläche sowie eine Verminderung der histochemischen Anfärbbarkeit der Knorpelmatrixkomponenten, insbesondere der Proteoglykane - nachzuweisen.

Die Knorpelabbauprodukte, welche als Folge dieser degenerativen Prozesse durch mechanische und biochemische Vorgänge freigesetzt werden, gelangen über die Synovia an das Synovialgewebe, wo nach drei bis vier Wochen Versuchsdauer Reizzustände mit entzündlicher Symptomatik erfaßt werden können. Detritusbestandteile werden von der Intima synovialis umwachsen und resorbiert. Diese Phase der Detritussynovitis ist von einer pannösen Bindegewebsproliferation begleitet. Nach fünf bis sechs Wochen ist die Knorpeldegeneration weiter fortgeschritten, Knorpeldetritus und -sequester sind im Synovialgewebe und als freie Gelenkkörper nachweisbar.

Nach 17 Wochen Versuchsdauer ist die Begleitsynovitis vollständig abgeklungen. Als Folge der proliferativen Prozesse während der voraufgegangenen "aktivierten" Phase der Modellarthrose ist das subsynoviozytische Gewebe im Bereich des infrapatellaren Fettkörpers deutlich fibrosiert. Diese histomorphologische Alteration des Synovialgewebes reduziert die nutritive Versorgung der Chondrozyten durch eine gravierende Einschränkung der Diffusion vom synovialen Kapillarnetz über das Synovialgewebe und die Synovia zum artikulären Knorpel, welcher in der Folge einer weiteren Degeneration und Destruktion unterliegt.

Wir konnten anhand dieser Verlaufsstudie erstmals bei biochemisch induzierten Gelenkdegenerationen weitere, bislang nicht untersuchte Stufen in der Pathogenese degenerativer Gelenkerkrankungen im Zusammenwirken von Synovialis und Gelenkknorpel erarbeiten und experimentell bestätigen. Durch die zur Auslösung der Modellarthrose eingesetzte Substanz Natriummonojodacetat, einem irreversiblen Hemmstoff der Glykolyse, wird der Stoffwechsel der Knorpel- und Synovialzellen gleichermaßen negativ beeinflußt. Während die Bindegewebszellen des Synovialgewebes auf diese

metabolische Noxe durch Proliferationsprozesse reagieren können, sind Chondrozyten als postmitotische Zellen hierzu nicht in der Lage. Das durch Natriummonojodacetat gestörte metabolische Gleichgewicht ist nicht aufzufangen. Eine progrediente Knorpeldegeneration ist die Folge.

Der biochemisch-metabolische Eingriff in die Syntheseleistungen der Bindegewebszellen bei der Modellarthrose setzt einen Pathomechanismus in Gang, welcher der primären Humanarthrose weitgehend vergleichbar ist. Die Phasen der degenerativen Gelenkerkrankung, die durch pharmakotherapeutische Maßnahmen beeinflußt werden können, sind in unserer Modellarthrose durch gleichartige pathogenetische Faktoren gekennzeichnet, so daß sich im Tierexperiment die Effekte, welche unterschiedliche Pharmaka auf das Synovialgelenk entfalten, histomorphologisch charakterisieren lassen. Wir haben in der vorliegenden Arbeit erstmals den Einfluß verschiedener Antirheumatika auf die chondrosynoviale Wechselwirkung im Kniegelenk der Versuchstiere studiert und neue, pharmakologisch interessante Effekte aufgezeigt.

Tabelle 7: Histopathologische Befunde am Gelenkknorpel der Ratte nach intraartikulärer Injektion von Indometacin, Phenylbutazon oder Natriummonojodacetat.

1.	Verminderte Anfärbbarkeit der Proteoglykane
2.	Aufrauhungen der Gelenkoberfläche
3.	Lokaler Knorpelabrieb der Superfizialschicht, tangentiale Einrisse
4.	Auffaserung der Gelenkoberfläche
5.	Chondrozytencluster
6.	Tiefere, radiale Knorpeleinrisse
7.	Fibrinablagerungen auf der Gelenkoberfläche
8.	Zysten
9.	Spongiosaeinbrüche, Pseudozysten
10.	"Knochenglatze"
11.	Markraumeröffnung
12.	Bindegewebige Regenerate
13.	Pannusbildung
14.	subchondrale Bindegewebsproliferation

In Tabelle 7 sind die in unseren Untersuchungen am Gelenkknorpel der Ratte repräsentativ zu beobachtenden histopathologischen Merkmale nach lokaler Applikation von Indometacin, Phenylbutazon oder Natriummono-

jodacetat zusammengefaßt. Qualitative Unterschiede der durch die verschiedenen Substanzen hervorgerufenen Knorpelschädigungen konnten wir nicht feststellen.

Die histopathomorphologischen Befunde, die wir am Synovialgewebe von Ratten oder Hühnern nach lokaler Einwirkung verschiedener entzündungshemmender Antirheumatika erhoben haben, wiesen deutliche Unterschiede der Wirkungsqualitäten der einzelnen Substanzen auf. Das histomorphologische Erscheinungsbild des Gelenkkapsel- und Gelenkknorpelgewebes ist eine Resultante aus den pathogenetischen Faktoren, die das Bild der Arthrose des Synovialgelenkes bestimmen.

Für eine Beurteilung des Einflusses der von uns untersuchten Substanzen auf das Gelenkkapselgewebe erwiesen sich die Kriterien "Hyperplasie der Synoviozyten" und "Fibrose der Synovialis" als geeignete Parameter. Die Fibrosierung des subsynoviozytischen Gewebes im Bereich des infrapatellaren Fettkörpers ist eine Folge der im Verlauf der entzündlichen Phasen der Arthrose zu beobachtenden Synoviozytenhyperplasie.

In unseren Versuchsserien konnten wir eine Hyperplasie der Synoviozyten sowie die Fibrosierung des subsynoviozytischen Gewebes nach intraartikulärer Applikation von Indometacin, Natriumsalicylat und Dexamethason nachweisen.

Die gravierenden degenerativen Prozesse am Synovialgelenk nach lokaler Applikation dieser Substanzen sind auf eine überwiegende antianabole Wirkung auf den Zellstoffwechsel zurückzuführen, die die ebenfalls vorhandenen antikatabolen Effekte überlagert. Die empfindliche Homöostase des Knorpelgewebes ist durch diese Antirheumatika aus dem Gleichgewicht gebracht worden, ihr Einsatz bei entzündlichen Phasen degenerativer Gelenkerkrankungen sollte deshalb unter strenger Indikationsstellung erfolgen.

Eine andersartige Wirkungsqualität entfaltete in unseren Versuchsserien das nichtsteroidale Antirheumatikum Fenbufen bzw. dessen aktiver Metabolit Biphenylessigsäure. Diese Substanz zeigte nach lokaler Applikation

keine auffallenden Befunde einer entzündlichen Reaktion des Synovialgewebes, eine Detritussynovitis als Folge einer durch Fenbufen induzierten Knorpeldegeneration können wir sicher ausschließen. Wird eine durch Natriummonojodacetat biochemisch induzierte Modellarthrose in der entzündlichen, "aktivierten" Phase mit Biphenylessigsäure therapiert, so erweist sich ihre antiinflammatorische Wirkung auf das Synovialgewebe als positiver, therapeutisch im aktivierten Stadium der Arthrose nutzbarer Effekt, da diese Substanz am artikulären Knorpel keine katabolen Einflüsse entfaltet. Die entzündungshemmende Wirkung von Fenbufen bzw. Biphenylessigsäure auf das Synovialgewebe im Stadium einer Begleitsynovitis reduziert die Fibrose des Stratum synoviale und stellt einen relativ zur unbehandelten Begleitsynovitis günstigen Effekt für die nutritive Versorgung der Knorpelzellen dar.

Weiterhin haben wir die Wirkung von Diclofenac auf das Synovialgewebe nach lokaler Injektion im Kniegelenk von Hühnern untersucht und keinerlei Anzeichen arthrosespezifischer Prozesse bei der histologischen Auswertung nachweisen können. Lediglich bei höherer Dosierung und häufiger Applikation konnten wir leichte Irritationen des Synovialgewebes beobachten.

Das Kortikosteroid Dexamethason löst am Gelenkknorpel degenerative Prozesse aus ("Steroidarthropathie"), die zu einer ausgeprägten Begleitsynovitis führen. Die antiinflammatorischen Eigenschaften der Substanz vermögen die Bindegewebsproliferation im Verlauf der entzündlichen Arthrosephase zwar zu hemmen, wir konnten am Synovialgewebe jedoch auch gewebsschädigende Effekte, eine lokal begrenzte Fettgewebsnekrose mit ausgeprägter Lipophagenreaktion, demonstrieren.

Zur Therapie einer durch Dexamethason induzierten Gelenkdegeneration haben wir zwei Substanzen eingesetzt, von denen chondroprotektive Eigenschaften beschrieben worden sind. In unseren Untersuchungen haben die Antiarthrotika Glykosaminoglykan-Peptid-Komplex (DAK 16) und Glykosaminoglykanpolysulfat (GAGPS) nach sechs Wochen Versuchsdauer noch keinen wesentlichen Einfluß auf das arthrotische Geschehen entfaltet. Da aber nach 12 Wochen eine deutlich geringgradigere Fibrosierung des

subsynoviozytischen Gewebes gegenüber den allein mit Dexamethason behandelten Tieren nachzuweisen ist, können wir bestätigen, daß diese Chondroprotektiva erst nach einem längeren Einwirkungszeitraum in der Lage sind, die Progredienz der durch das Kortikosteroid ausgelösten Knorpeldegeneration aufzufangen. Die Begleitsynovitis ist durch diesen knorpelschützenden Effekt weniger lange aktiviert, was sich in unseren Versuchsserien durch eine geringere Fibrose des adipösen Synovialgewebes manifestiert. Dies ist als positiver Einfluß der chondroprotektiven Substanzen DAK 16 und GAGPS zu bewerten, vorausgesetzt, daß sie lange genug eingesetzt werden.

Unsere Untersuchung der Wirkung verschiedener steroidaler und nichtsteroidaler Antirheumatika auf das Synovial- und Knorpelgewebe hat deutliche Unterschiede in den Wirkungsqualitäten der einzelnen Substanzen aufgezeigt. Unter den Pharmaka aus der Gruppe der nichtsteroidalen Antiphlogistika besitzen Fenbufen und Diclofenac in geeigneten Dosierungen offensichtlich keine schädigenden Einflüsse auf das Knorpelgewebe und scheinen für eine Therapie der entzündlichen Phasen degenerativer Gelenkerkrankungen geeignet. Hingegen konnten wir für Indometacin, Phenylbutazon, Natriumsalicylat und das Kortikosteroid Dexamethason deutliche antianabole Effekte auf die synovialen Gelenke nachweisen, was zu einer strengen Indikationsstellung Anlaß gibt. Die chondroprotektiven Substanzen DAK 16 oder GAGPS entfalten anabol-stimulierende Wirkungen und sind in der Lage, als Basistherapeutika die degenerativen Prozesse am Gelenkknorpelgewebe aufzufangen, es bedarf jedoch einer lang andauernden Therapie.

6. LITERATURVERZEICHNIS

ABRAMS, G.J., SOLOMON, L. and MEYERS, O.L. (1978): A long-term study of diclophenac sodium in the treatment of rheumatoid arthritis and osteo-arthrosis. S. Afr. med. J. 53, 442-445.

ABRAMSON, S., EDELSON, H., KAPLAN, H., GIVEN, W. and WEISSMANN, G. (1983): The neutrophil in rheumatoid arthritis. Its role and the inhibition of its activation by nonsteroidal antiinflammatory drugs. Semin. Arthritis Rheum. 13 (Suppl. 1), 148-153.

ACKERMAN, N.R., JUBB, S.N. and MARLOWE, S.L. (1981): Effects of various anti-inflammatory and anti-rheumatic agents on the synthesis, secretion, and activity of a cartilage proteoglycan-degrading enzyme and other macrophage enzymes. Biochem. Pharmacol. 30, 2147-2155.

ADAM, M., MUSILOVA, J. and BRETTSCHNEIDER, I. (1975): Stimulation of collagen and glycosaminoglycans (GAG) biosynthesis in chick embryo articular cartilage by Rumalon (Robapharm). Vortrag: VIII. European Rheumatology Congress, Helsinki, June 1975.

ADLER, E., WOLF, E. und TAUSTEIN, I. (1970): Ein Doppelblindversuch mit Knorpel-Knochenmark-Extrakt in der Behandlung von Gonarthrosen. Acta rheum. scand. 16, 6-11.

ADOLPHE, M., BLONDELON, D., JAFFRAY, P., PERRET, C., ZIZINE, L. and LECHAT, P. (1981): Effects of in vivo and in vitro aging on the glucocorticoid receptors of cultured articular chondrocytes. Cell Biol. int. Rep. 5, 774.

ALI, S.Y. and EVANS, L. (1973): Enzymic degradation of cartilage in osteoarthritis. Fed. Proc. 32, 1494-1498.

AMADO, R. (1973): Zur Chemie der Mucopolysaccharide. Lebensm.-Wiss. u. Technol. 6, 1-6.

ANASTASSIADES, T. and DZIEWIATKOWSKI, D. (1970): The effect of cortisone on the metabolism of connective tissues in the rat. J. Lab. clin. Med. 75, 826-839.

ANDERSEN, H. (1964): Development, morphology and histochemistry of the early synovial tissue in human foetuses. Acta anat. 58, 90-115.

ANDERSON, C.E., LUDOWIEG, J., HARPER, H.A. and ENGLEMAN, E.P. (1964): The composition of the organic component of human articular cartilage. Relationship to age and degenerative joint disease. J. Bone Joint Surg. 46-A, 1176-1183.

ANNEFELD, M. (1983): Der Chondrozyt, das lebende Element des Gelenkknorpels. In: Gelenkknorpel und Arthrose. Bern, Stuttgart, Wien: Huber. S. 29-40.

ANNEFELD, M. und FASSBENDER, H.G. (1983): Ultrastrukturelle Untersuchungen zur Wirksamkeit antiarthrotischer Substanzen. Z. Rheumatol. 42, 199-202.

ANNEFELD, M. und KALBHEN, D.A. (1983): Einfluß einer GAG-Peptid-haltigen Knorpelschutzsubstanz auf experimentell geschädigten Hühnerknorpel. Transmissionselektronenmikroskopische Studie. Akt. Rheumatol. 8, 180-185.

ANNEFELD, M., WAHL, R. und KALBHEN, D.A. (1983): Ultrastrukturelle Studien über den protektiven Einfluß von GAG-Peptid-Komplex enthaltenden Knorpelschutzsubstanzen auf experimentell geschädigten Hühnerknorpel. Z. Rheumatol. 42, 185-186.

ARONSON, N.N. and DAVIDSON, E.A. (1968): Catabolism of mucopolysaccharides by rat liver lysosomes in vivo. J. biol. Chem. 243, 4494-4499.

ARORA, J.S. (1968): Indomethacin arthropathy of hips. Proc. R. Soc. Med. 61, 669.

ASPDEN, R.M. and HUKINS, D.W.L. (1979): The lamina splendens of articular cartilage is an artefact of phase contrast microscopy. Proc. R. Soc. Lond. B 206, 109-113.

ATKINS, E.D.T. (1977): Molecular architecture of the animal and some microbial extracellular polysaccharides. In: Walton, A.G. (ed.): First Cleveland Symposium on Macromolecules. Amsterdam: Elsevier. P. 61-85.

BAICI, A. und FEHR, K. (1980): Hemmung menschlicher lysosomaler Elastase durch Arteparon®. In: Dettmer, N., Greiling, H., Sensch, K.H.

(Hrsg.): Internationales Arzneimittelsymposium Arteparon^{R}. IX. Europäischer Kongreß für Rheumatologie, Wiesbaden, September 1979. Basel: Eular. (Congress series.) S. 19-26.

BAICI, A., SALGAM, P., FEHR, K. and BÖNI, A. (1980): Inhibition of human elastase from polymorphonuclear leucocytes by a glycosaminoglycan polysulfate (Arteparon^{R}). Biochem. Pharmacol. 29, 1723-1727.

BALASUBRAMANIAM, P. and PRATHAP, K. (1972): The effect of injection of hydrocortisone into rabbit calcaneal tendons. J. Bone Joint Surg. 54-B, 729-734.

BARLAND, P., NOVIKOFF, A.B. and HAMERMAN, D. (1962): Electron microscopy of the human synovial membrane. J. Cell Biol. 14, 207-220.

BARLAND, P., SMITH, C. and HAMERMAN, D. (1968): Localization of hyaluronic acid in synovial cells by radioautography. J. Cell Biol. 37, 13-26.

BARNETT, C.H., DAVIES, D.V. and MacCONAILL, M.A. (1961): Synovial joints. Their structure and mechanics. London: Longmans.

BARRETT, A.J. (1981): Which proteinases degrade cartilage matrix? Semin. Arthritis Rheum. 11 (Suppl. 1), 52-56.

BASSLEER, R., LHOEST-GAUTHIER, M.-P., RENARD, A.-M., HEINEN, E. and GOESSENS, G. (1982): Histological structure and functions of synovium. In: Franchimont, P. (ed.): Articular synovium. Anatomy, physiology, pathology, pharmacology, and therapy. International Symposium on Articular Synovium, Bruges, October 1981. Basel: Karger. P. 1-26.

BAXTER, J.D. and FORSHAM, P.H. (1972): Tissue effects of glucocorticoids. Am. J. Med. 53, 573-589.

BEAUFAY, H., CAMPENHOUT, E. van and DUVE, C. de (1959): Tissue fractionation studies. 11. Influence of various hepatotoxic treatments on the state of some bound enzymes in rat liver. Biochem. J. 73, 617-623.

BEHRENS, F., SHEPARD, N. and MITCHELL, N. (1975): Alteration of rabbit articular cartilage by intra-articular injections of glucocorticoids. J. Bone Joint Surg. 57-A, 70-76.

BEHRENS, P. (1982): Experimentelle Untersuchungen zur Entwicklung und Bewertung einer chemisch induzierten Arthrose im Kniegelenk der Ratte. Diss. Vet.-Med. Fak. Univ. Gießen.

BENTLEY, G. and GOODFELLOW, J.W. (1969): Disorganisation of the knees following intra-articular hydrocortisone injections. J. Bone Joint Surg. 51-B, 498-502.

BENTLEY, G., KREUTNER, A. and FERGUSON, A.B. (1975): Synovial regeneration and articular cartilage changes after synovectomy in normal and steroid-treated rabbits. J. Bone Joint Surg. 57-B, 454-462.

BERNSTEIN, J. (1983): Overview of efficacy of fenbufen in rheumatoid arthritis and osteoarthritis. Am. J. Med. 75(4B), 70-74.

BHAVANANDAN, V.P. and MEYER, K. (1968): Studies on keratosulfates. Methylation, desulfation, and acid hydrolysis studies on old human rib cartilage keratosulfate. J. biol. Chem. 243, 1052-1059.

BINZUS, G. (1971): The different effects in men and women of intra-articular prednisolone injections on the internal respiration and glycolysis of rheumatoid joints. In: Müller, W., Harwerth, H.-G., Fehr, K. (eds.): Rheumatoid arthritis. Pathogenetic mechanisms and consequences in therapeutics. Proceedings of the International Symposium on Rheumatoid Arthritis, Basel, März 1971. London, New York: Academic Press. (Colloquia Geigy.) P. 589-593.

BJELLE, A. (1975): Content and composition of glycosaminoglycans in human knee joint cartilage. Variation with site and age in adults. Connect. Tissue Res. 3, 141-147.

BLAU, S., JANIS, R., HAMERMAN, D. and SANDSON, J. (1965): Cellular origin of hyaluronateprotein in the human synovial membrane. Science 150, 353-355.

BLOCK, L.H., VETTER, W. und SIEGENTHALER, W. (1982): Immunpharmakologie der Kortikosteroide. Klin. Wochenschr. 60, 1373-1384.

BOLLA, R.I. (1982): Hormonal regulation of molecular events during aging. Life Sci. 31, 615-623.

BOLLET, A.J. (1961): Inhibition of glucosamine-6-PO_4 synthesis by sali-

cylate and other anti-inflammatory agents in vitro. Arthritis Rheum. 4, 624-631.

BOLLET, A.J. (1968): Stimulation of protein-chondroitin sulfate synthesis by normal and osteoarthritic articular cartilage. Arthritis Rheum. 11, 663-673.

BOLLET, A.J. (1969): An essay on the biology of osteoarthritis. Arthritis Rheum. 12, 152-163.

BOLLET, A.J. and NANCE, J.L. (1966): Biochemical findings in normal and osteoarthritic articular cartilage. II. Chondroitin sulfate concentration and chain length, water, and ash content. J. clin. Invest. 45, 1170-1177.

BOLLET, A.J., BONNER, W.M. and NANCE, J.L. (1963): The presence of hyaluronidase in various mammalian tissues. J. biol. Chem. 238, 3522-3527.

BRAIDMAN, I.P., COLLINS, K., JONES, C., MORRIS, K. and JAYSON, M.I.V. (1980): Evidence for a steroid receptor in rheumatoid synovial tissue cells. Agents Actions 7 (Suppl.), 233-236.

BRANDT, K.D. and PALMOSKI, M.J. (1983): Proteoglycan content determines the susceptibility of articular cartilage to salicylate-induced suppression of proteoglycan synthesis. J. Rheumatol. 10 (Suppl. 9), 78-80.

BRAY, B.A., LIEBERMAN, R. and MEYER, K. (1967): Structure of human skeletal keratosulfate. The linkage region. J. biol. Chem. 242, 3373-3380.

BRETTSCHNEIDER, I., PRAUS, R., MUSILOVA, J. and ADAM, M. (1976): Effect of some antirheumatics on connective tissue components. Arzneimittelforsch. 26, 846-848.

BRODIE, B.B. (1964): Of mice, microsomes and man. Pharmacologist 6, 12-26.

BRÖHR, H.J. und KALBHEN, D.A. (1968): Wirkung verschiedener Antirheumatica auf die Sulfomucopolysaccharid-Synthese im Knorpel. Arch. int. Pharmacodyn. Thér. 176, 380-394.

BROGDEN, R.N., HEEL, R.C., SPEIGHT, T.M. and AVERY, G.S. (1981):

Fenbufen. A review of its pharmacological properties and therapeutic use in rheumatic diseases and acute pain. Drugs 21, 1-22.

BROUILHET, H., RABAUD, M., BOUCHERIE, S., MACH, P.S., DELBARRE, F. and DRYLL, A. (1982): Comparison of effects of D. penicillamine and dexamethasone on the articular and non articular lesions in immune connective tissue disease induced in rabbits. Biomedicine 36, 297-302.

BULMER, J.H. (1972): Steroid arthropathy of the hips. J. Bone Joint Surg. 54-B, 198.

BURCK, H.-C. (1982): Histologische Technik. Leitfaden für die Herstellung mikroskopischer Präparate in Unterricht und Praxis. 5., unveränd. Aufl. Stuttgart, New York: Thieme.

BUTLER, M., COLOMBO, C., HICKMAN, L., O'BYRNE, E., STEELE, R., STEINETZ, B., QUINTAVALLA, J. and YOKOYAMA, N. (1983): A new model of osteoarthritis in rabbits. III. Evaluation of anti-osteoarthritic effects of selected drugs administered intraarticularly. Arthritis Rheum. 26, 1380-1386.

BYERS, P.D., PRINGLE, J., OZTOP, F., FERNLEY, H.N., BROWN, M.A. and DAVISON, W. (1977): Observations on osteoarthrosis of the hip. Semin. Arthritis Rheum. 6, 277-303.

CASTOR, C.W. (1960): The microscopic structure of normal human synovial tissue. Arthritis Rheum. 3, 140-151.

CAULFIELD, J.P., HEIN, A., DYNESIUS-TRENTHAM, R. and TRENTHAM, D.E. (1982): Morphologic demonstration of two stages in the development of type II collagen-induced arthritis. Lab. Invest. 46, 321-343.

CHANDLER, G.N. and WRIGHT, V. (1958): Deleterious effect of intra-articular hydrocortisone. Lancet II, 661-663.

CHANDLER, G.N., JONES, D.T., WRIGHT, V. and HARTFALL, S. J. (1959): Charcot's arthropathy following intra-articular hydrocortisone. Br. med. J. I, 952-953.

CHRISMAN, O.D., FESSEL, J.M. and SOUTHWICK, W.O. (1965): Experimental production of synovitis and marginal articular exostoses in the knee joints of dogs. Yale J. Biol. Med. 37, 409-412.

CICCOLUNGHI, S.N., CHAUDRI, H.A., SCHUBIGER, B.I. and REDDROP, R. (1978): Report on a long-term tolerability study of up to two years with diclofenac sodium (Voltaren). Scand. J. Rheumatol. 22 (Suppl.), 86-96.

COLLINS, D.H. (1949): The pathology of articular and spinal diseases. London: Arnold.

COLLINS, D.H. and McELLIGOTT, T.F. (1960): Sulphate ($^{35}SO_4$) uptake by chondrocytes in relation to histological changes in osteoarthritic human articular cartilage. Ann. rheum. Dis. 19, 318-330.

COLOMBO, C., BUTLER, M., HICKMAN, L., SELWYN, M., CHART, J. and STEINETZ, B. (1983): A new model of osteoarthritis in rabbits. II. Evaluation of anti-osteoarthritic effects of selected antirheumatic drugs administered systemically. Arthritis Rheum. 26, 1132-1139.

COMPER, W.D., DE WITT, M. and LOWTHER, D.A. (1981): Effects of anti-inflammatory drugs on proteoglycan degradation as studied in rabbit articular cartilage in organ culture. Biochem. Pharmacol. 30, 459-468.

COULTON, L.A., HENDERSON, B., BITENSKY, L. and CHAYEN, J. (1980): DNA synthesis in human rheumatoid and nonrheumatoid synovial lining. Ann. rheum. Dis. 39, 241-247.

CRUESS, R.L. and HONG, K.C. (1975): Effect of cortisone on collagenolytic activity in the rat. Proc. Soc. exp. Biol. Med. 148, 887-890.

CUNITZ, G. (1967): Wundheilung und Mucopolysaccharidstoffwechsel. Med. Pharmacol. exp. 16, 49-56.

CUTRONEO, K.R., ROKOWSKI, R. and COUNTS, D.F. (1981): Glucocorticoids and collagen synthesis. Comparison of in vivo and cell culture studies. Collagen rel. Res. 1, 557-568.

DAVIDSON, E.A., WOODHALL, B. and BAXLEY, W. (1962): Age-dependent metabolism of connective tissue polysaccharides. In: Shock, N.W. (ed.): Biological aspects of aging. New York, London: Columbia University Press. (Aging around the world.) (Proceedings of the V. Congress of the International Association of Gerontology.) P. 348-357.

DAVIES, D.V. (1943): The staining reactions of normal synovial mem-

brane with special reference to the origin of synovial mucin. J. Anat. 77, 160-169.

DAVIES, D.V. (1946): Synovial membrane and synovial fluid of joints. Lancet II, 815-819.

DAVIES, D.V. (1969): The biology of joints. In: Copeman, W.S.C. (ed.): Textbook of rheumatic diseases. 4th ed. Edinburgh: Livingstone. P. 40-86.

DAVIES, D.V. und BARNETT, C.H. (1960): Struktur und Funktion der Synovialgewebe. In: Medizinische Grundlagenforschung. Bd. 3. Stuttgart: Thieme. S. 623-650.

DENKO, C.W. (1964): Efectos de un extracto de medula osea y cartilago sobre la fijacion de S^{35} en el cartilago. Rev. med. Chil. 92, 265-267.

DENKO, C.W. and BERGENSTAL, D.M. (1961): Effects of growth hormone and corticosteroids on S^{35} fixation in cartilage. Endocrinology 69, 769-777.

DETTMER, N. (1966): Betrachtungen zum Wirkungsmechanismus von Mucopolysaccharidpolyschwefelsäureestern am arthrotischen Knorpel. Z. Rheumaforsch. 25, 122-130.

DETTMER, N. und BARZ, B. (1977): Morphologische Veränderungen der synovialen Gelenkkapselanteile bei Arthrosis deformans. Arch. orthop. Unfallchir. 89, 61-79.

DETTMER, N. und BINZUS, G. (1969): Neuere Aspekte zur Funktion der inneren Gelenkanteile bei Arthrose und chronischer Polyarthritis. Dtsch. med. J. 20, 324-331.

DETTMER, N. und COTTA, H. (1967): Form- und Funktionsprobleme an der menschlichen Gelenkkapsel unter normalen und pathologischen Bedingungen. Arch. orthop. Unfallchir. 61, 104-122.

DETTMER, N., GREILING, H., SENSCH, K.H. (Hrsg.) (1980): Internationales Arzneimittelsymposium Arteparon^{R}. IX. Europäischer Kongreß für Rheumatologie, Wiesbaden, September 1979. Basel: Eular. (Congress series.)

DINGLE, J.T. (1983): The role of catabolin in the control of the degradation of articular cartilage. In: Peyron, J.G. (ed.): New research deve-

lopments in osteoarthrosis. Proceedings of an international workshop held during the XVth International Congress of Rheumatology, Paris, June 1981. Bern, Stuttgart, Vienna: Huber. P. 31-33.

DINGLE, J.T.M. and PAGE THOMAS, D.P. (1957): In vitro studies on synovial membrane. Effect of some therapeutic agents and chemically related compounds. Ann. rheum. Dis. 16, 464-470.

DINGLE, J.T., SAKLATVALA, J., HEMBRY, R., TYLER, J., FELL, H.B. and JUBB, R. (1979): A cartilage catabolic factor from synovium. Biochem. J. 184, 177-180.

DINNENDAHL, V. und KALBHEN, D.A. (1971): Der autolytische Abbau von Knorpelgewebe und seine pharmakologische Beeinflussung. Arch. int. Pharmacodyn. Thér. 192, 393-414.

DIXON, A.S.J., KERSLEY, G.D., MERCER, R., THOMPSON, M., MASON, R.M., BARNES, C. and WENLEY, G. (1970): A double-blind controlled trial of Rumalon in the treatment of painful osteoarthrosis of the hip. Ann. rheum. Dis. 29, 193.

DÜRR, V. (1981): Lokale und systemische Folgen der paratendinösen Corticosteroid-Injektion bei der Ratte. Diss. Med. Fak. Univ. Ulm.

DUSTMANN, H.O., PUHL, W. und KREMPIEN, B. (1974a): Das Phänomen der Cluster im Arthroseknorpel. Tierexperimentelle Untersuchungen. Arch. orthop. Unfallchir. 79, 321-333.

DUSTMANN, H.O., PUHL, W. und MARTIN, K. (1974b): Der Einfluß intraartikulärer Arteparoninjektionen bei Arthrose. Tierexperimentelle Untersuchungen. Z. Orthop. 112, 1188-1196.

EGG, D. (1983): Effects of glycosaminoglycan-polysulfate and two non-steroidal anti-inflammatory drugs on prostaglandin E_2 synthesis in chinese hamster ovary cell cultures. Pharmacol. Res. Commun. 15, 709-717.

EHRLICH, M.G., MANKIN, H.J. and TREADWELL, B.V. (1973): Acid hydrolase activity in osteoarthritic and normal human cartilage. J. Bone Joint Surg. 55-A, 1068-1076.

EHRLICH, M.G., MANKIN, H.J., JONES, H., WRIGHT, R., CRISPEN,

C. and VIGLIANI, G. (1977): Collagenase and collagenase inhibitors in osteoarthritic and normal human cartilage. J. clin. Invest. 59, 226-233.

EHRLICH, M.G., HOULE, P.A., VIGLIANI, G. and MANKIN, H.J. (1978): Correlation between articular cartilage collagenase activity and osteoarthritis. Arthritis Rheum. 21, 761-766.

EHRLICH, P. (Hrsg.) (1903): Encyclopädie der mikroskopischen Technik. Berlin: Urban & Schwarzenberg.

EISENBARTH, G.S. and LEBOVITZ, H.E. (1974): Prostaglandin inhibition of cartilage chondromucoprotein synthesis. Concept of "intrinsic activity". Prostaglandins 7, 11-20.

ELMORE, S.M., MALMGREN, R.A. and SOKOLOFF, L. (1963): Sclerosis of synovial blood vessels. J. Bone Joint Surg. 45-A, 318-326.

ENISLIDIS, A.C. (1972): Gewebsverteilung von Tritium-markiertem Glykosaminoglykanpolysulfat nach intraartikulärer Injektion. Med. Welt 23, 733-735.

ERONEN, I.A. and VIDEMAN, T. (1983): In vivo effects of sodium diclofenac on glycosaminoglycan metabolism in experimental osteoarthritis. Vortrag: Xth European Congress of Rheumatology, Moscow, June 1983.

EYLAU, O. (1966): Intraartikuläre Arthrosen-Behandlung mit einem Mucopolysaccharidpolyschwefelsäureester. Z. ärztl. Fortbild. 55, 142-148.

EYMONTT, M.J., GORDON, G.V., SCHUMACHER, H.R. and HANSELL, J.R. (1982): The effects on synovial permeability and synovial fluid leukocyte counts in symptomatic osteoarthritis after intraarticular corticosteroid administration. J. Rheumatol. 9, 198-203.

EYRE, D.R., McDEVITT, C.A., BILLINGHAM, M.E.J. and MUIR, H. (1980): Biosynthesis of collagen and other matrix proteins by articular cartilage in experimental osteoarthrosis. Biochem. J. 188, 823-837.

FARR, M. and WILLIS, J.V. (1977): Investigation of phenylbutazone in synovial fluid. J. int. med. Res. 5 (Suppl. 2), 26-29.

FASSBENDER, H.G. (1975): Pathologie rheumatischer Erkrankungen. Berlin, Heidelberg, New York: Springer.

FASSBENDER, H.G. (1983): Die Arthrose - nicht nur ein degenerativer Prozeß. In: Gelenkknorpel und Arthrose. Bern, Stuttgart, Wien: Huber. S. 7-28.

FAURE, G., NETTER, P. et GAUCHER, A. (1979): Microscopie électronique à balayage et pathologie articulaire. Paris: Merck.

FAWNS, H.T. and LANDELLS, J.W. (1953): Histochemical studies of rheumatic conditions. I. Observations on the fine structures of the matrix of normal bone and cartilage. Ann. rheum. Dis. 12, 105-113.

FICAT, P. et ARLET, J. (1977): Etio-pathogénie de l'arthrose. Conséquences nosologiques. Rev. Rhum. Mal. osteoartic. 44, 627-631.

FLOWER, R.J. and BLACKWELL, G.J. (1979): Anti-inflammatory steroids induce biosynthesis of a phospholipase A_2 inhibitor which prevents prostaglandin generation. Nature 278, 456-459.

FLOWER, R., GRYGLEWSKI, R., HERBACZYNSKA-CEDRO, K. and VANE, J.R. (1972): Effects of anti-inflammatory drugs on prostaglandin biosynthesis. Nature (New Biol.) 238, 104-106.

FREEMAN, M.A.R. (1975): The fatigue of cartilage in the pathogenesis of osteoarthrosis. Acta orthop. scand. 46, 323-328.

FREEMAN, M.A.R. (1980): The pathogenesis of idiopathic ('primary') osteoarthrosis. An hypothesis. In: Nuki, G. (ed.): The aetiopathogenesis of osteoarthrosis. Tunbridge Wells: Pitman Medical Publ. P. 90-92.

FREI, P., WEIGEL, W. und JASINSKI, B. (1967): Experimentelle Untersuchungen (in vitro) über den autolytischen Abbau von Kalbsknorpel. Med. Pharmacol. exp. 16, 232-244.

FUJIMOTO, K. und UENO, R. (1973): Die intraartikuläre Behandlung der Arthrosis deformans des Kniegelenks mit einem Mucopolysaccharidpolyschwefelsäureester. Z. Orthop. 111, 310-314.

GABE, M. (1976): Histological techniques. Paris, New York, Barcelone, Milan: Masson; New York, Heidelberg, Berlin: Springer.

GALLACCHI, G. und MÜLLER, W. (1980): Einlagerung von intramuskulär appliziertem Glykosaminoglykanpolysulfat in menschlichen Gelenkknorpel. In: Dettmer, N., Greiling, H., Sensch, K.H. (Hrsg.): Internatio-

nales Arzneimittelsymposium Arteparon^{R}. IX. Europäischer Kongreß für Rheumatologie, Wiesbaden, September 1979. Basel: Eular. (Congress series.) S. 102-105.

GARDNER, E. (1972): The structure and function of joints. In: Hollander, J.L., McCarty, D.J. (eds.): Arthritis and allied conditions. A textbook of rheumatology. 8th ed. Philadelphia: Lea & Febiger. P. 32-50.

GAUCHER, A., NETTER, P., FAURE, G., SCHOELLER, J.P. and GERARDIN, A. (1983): Diffusion of oxyphenbutazone into synovial fluid, synovial tissue, joint cartilage and cerebrospinal fluid. Eur. J. clin. Pharmacol. 25, 107-112.

GAUSS, V., MATZEN, K., MÜLLER, P.K. und KRIEG, T. (1978): Osteoarthrose und Kollagenbiosynthese. Z. Orthop. 116, 580.

GAY, R.E., PALMOSKI, M.J., BRANDT, K.D. and GAY, S. (1983): Aspirin causes in vivo synthesis of type I collagen by atrophic articular cartilage. Arthritis Rheum. 26, 1231-1236.

GAY, S. and RHODES, R.K. (1981): Immunohistological demonstration of distinct collagens in normal and osteoarthritic joints. Semin. Arthritis Rheum. 11 (Suppl. 1), 43-44.

GAY, S., MÜLLER, P.K., LEMMEN, C., REMBERGER, K., MATZEN, K. and KÜHN, K. (1976): Immunohistological study on collagen in cartilage-bone metamorphosis and degenerative osteoarthrosis. Klin. Wochenschr. 54, 969-976.

GAY, S., GAY, R.E. and MILLER, E.J. (1980): The collagens of the joint. Arthritis Rheum. 23, 937-941.

GEHRING, U. (1980): Molekulare Mechanismen der Steroidhormon-Wirkung. Arzneimittelforsch. 30, 1996-2000.

GEORGE, R.C. and CHRISMAN, O.D. (1968): The role of cartilage polysaccharides in osteoarthritis. Clin. Orthop. 57, 259-265.

GERSH, I. and CATCHPOLE, H.R. (1960): The nature of ground substance of connective tissue. Perspect. Biol. Med. 3, 282-319.

GHADIALLY, F.N. (1978): Fine structure of joints. In: Sokoloff, L. (ed.): The joints and synovial fluid. Vol. I. New York, San Francisco, London: Academic Press. P. 105-176.

GHADIALLY, F.N. and ROY, S. (1966): Ultrastructure of rabbit synovial membrane. Ann. rheum. Dis. 25, 318-326.

GHADIALLY, F.N. and ROY, S. (1969): Ultrastructure of synovial joints in health and disease. London: Butterworths.

GHOSH, P., STEPHENS, R.W., KNIGHT, J.A. and TAYLOR, T.K.F. (1980): The role of enzyme inhibitors in the pathogenesis of osteoarthrosis. J. Bone Joint Surg. 62-B, 268.

GIALAMAS, J., NEUMÜLLER, J., PARTSCH, G., HÖGER, H., ADAMIKER, D. und EBERL, R. (1983): Histologische Studie über die Wirkung von Rumalon^{R} auf die experimentell induzierte Kniegelenksarthrose am Kaninchen. Z. Rheumatol. 42, 213-215.

GIBSON, T., BURRY, H.C., POSWILLO, D. and GLASS, J. (1976): Effect of intra-articular corticosteroid injections on primate cartilage. Ann. rheum. Dis. 36, 74-79.

GLYNN, L.E. (1972): Pathology, pathogenesis, and aetiology of rheumatoid arthritis. Ann. rheum. Dis. 31, 412-420.

GLYNN, L.E. (1977): Primary lesion in osteoarthrosis. Lancet I, 574-575.

GOLDING, J. and GHOSH, P. (1983): Drugs for osteoarthrosis II: The effects of a glycosaminoglycan polysulphate ester (Arteparon) on proteoglycan aggregation and loss from articular cartilage of immobilized rabbit knee joints. Curr. ther. Res. 34, 67-80.

GOLDNER, J. (1938): A modification of the Masson trichrome technique for routine laboratory purposes. Am. J. Pathol. 14, 237-243.

GOTTLIEB, N.L. and RISKIN, W.G. (1980): Complications of local corticosteroid injections. JAMA 243, 1547-1548.

GRAY, R.G. and GOTTLIEB, N.L. (1983): Intra-articular corticosteroids. An updated assessment. Clin. Orthop. 177, 235-263.

GREAVES, M.W. and McDONALD-GIBSON, W. (1972): Inhibition of prostaglandin biosynthesis by corticosteroids. Br. med. J. II, 83-84.

GREEN, A.P. and MANGAN, F.R. (1983): The effect of anti-inflammatory and anti-rheumatic drugs on cell accumulation onto nitrocellulose discs implanted subcutaneously into mice. Agents Actions 13, 368-372.

GREILING, H. (1980): Biochemische Untersuchungen zur Wirkungsweise des Arteparon[R]. In: Dettmer, N., Greiling, H., Sensch, K.H. (Hrsg.): Internationales Arzneimittelsymposium Arteparon[R]. IX. Europäischer Kongreß für Rheumatologie, Wiesbaden, September 1979. Basel: Eular. (Congress series.) S. 11-18.

GREILING, H. (1983): Biochemische Untersuchungen über mögliche antiarthrotisch-wirksame Medikamente. Z. Rheumatol. 42, 153-158.

GREILING, H. und KANEKO, M. (1973): Die Hemmung lysosomaler Enzyme durch ein Glykosaminoglykanpolysulfat. Zur Therapie chronischer Gelenkerkrankungen mit antidegenerativ wirksamen Verbindungen; ein Beitrag zur Biochemie. Arzneimittelforsch. 23, 593-597.

GRUETER, H. und GROSSKURTH, D. (1970): Tierexperimentelle (autoradiographische) und klinische Untersuchung mit dem Knorpel-Knochenmark-Extrakt Rumalon[R]. Z. Orthop. 107, 354-361.

GRYGLEWSKI, R.J., PANCZENKO, B., KORBUT, R., GRODZINSKA, L. and OCETKIEWICZ, A. (1975): Corticosteroids inhibit prostaglandin release from perfused mesenteric blood vessels of rabbit and from perfused lungs of sensitized guinea pig. Prostaglandins 10, 343-355.

HAM, A.W. and CORMACK, D.H. (1979): Histology. 8th ed. Philadelphia, Toronto: Lippincott.

HARDING, S.M. (1980): Mode of action of glucocorticosteroids. Allergologie 3, 214-218.

HARDINGHAM, T.E. and MUIR, H. (1972): The specific interaction of hyaluronic acid with cartilage proteoglycans. Biochim. Biophys. Acta 279, 401-405.

HARDINGHAM, T.E. and MUIR, H. (1974): Hyaluronic acid in cartilage and proteoglycan aggregation. Biochem. J. 139, 565-581.

HARDINGHAM, T.E. and MUIR, H. (1975): Structure and stability of proteoglycan aggregates. Ann. rheum. Dis. 34 (Suppl. 2), 26-28.

HASCALL, V.C. and HEINEGARD, D. (1974): Aggregation of cartilage proteoglycans. I. The role of hyaluronic acid. J. biol. Chem. 249, 4232-4241.

HASCALL, V.C. and RIOLO, R.L. (1972): Characteristics of the protein-keratan sulfate core and of keratan sulfate prepared from bovine nasal cartilage proteoglycan. J. biol. Chem. 247, 4529-4538.

HAUGE, M.F. (1975): Hofteleddsartrose - Indometacin. Tidsskr. nor. Laegeforen. 95, 1594-1596.

HESS, H., ROTHHAAR, J. und THIEL, W. (1982): Klinische Untersuchung von Arteparon^{R} bei intraartikulärer Injektion. Retrospektive Studie nach Behandlung von 754 Patienten. Fortschr. Med. 100, 1624-1627.

HESSE, I. (1983): Entstehung und Interpretation der Chondrozytencluster bei der Arthrosis deformans. In: Dettmer, N., Lindner, J., Kleesiek, K., Mohr, W., Puhl, W. (Hrsg.): Theoretische und klinische Befunde der Knorpelforschung. III. Symposium für Bindegewebeforschung, Bad Waldsee, Februar 1982. Basel: Eular. (Congress series.) S. 65-70.

HIGGS, G.A. (1984): Effects of antiinflammatory drugs on arachidonic acid metabolism and leukocyte migration. In: Otterness, I., Capetola, R., Wong, S. (eds.): Advances in inflammation research. Vol. 7. New York: Raven Press. P. 223-238.

HIGGS, G.A., FLOWER, R. J. and VANE, J.R. (1979): A new approach to anti-inflammatory drugs. Biochem. Pharmacol. 28, 1959-1961.

HILL, D.J. (1981): Effects of cortisol on cell proliferation and proteoglycan synthesis and degradation in cartilage zones of the calf costochondral growth plate in vitro with and without rat plasma somatomedin activity. J. Endocrinol. 88, 425-435.

HJERTQUIST, S.-O. and LEMPERG, R. (1972): Identification and concentration of the glycosaminoglycans of human articular cartilage in relation to age and osteoarthritis. Calcif. Tissue Res. 10, 223-237.

HOFFMANN-OSTENHOF, O. (1954): Enzymologie. Eine Darstellung für Chemiker, Biologen und Mediziner. Wien: Springer.

HOFMANN, H.F. (1981): Arteparon^{R} - Basismittel in der Therapie von Arthrosen. Therapiewoche 31, 7137-7149.

HOLLANDER, J.L. (1974): Collagenase, cartilage and cortisol. N. Engl. J. Med. 290, 50-51.

HOLLANDER, J.L., BROWN, E.M., JESSAR, R.A. and BROWN, C.Y. (1951): Hydrocortisone and cortisone injected into arthritic joints. Comparative effects of and use of hydrocortisone as a local antiarthritic agent. JAMA 147, 1629-1635.

HOPWOOD, J.J. and ROBINSON, H.C. (1974): The structure and composition of cartilage keratan sulphate. Biochem. J. 141, 517-526.

HOUCK, J.C. and SHARMA, V.K. (1968): Induction of collagenolytic and proteolytic activities in rat and human fibroblasts by anti-inflammatory drugs. Science 161, 1361-1362.

HOWELL, D.S. (1975): Degradative enzymes in osteoarthritic human articular cartilage. Arthritis Rheum. 18, 167-177.

HULTEN, O. und GELLERSTEDT, N. (1941): Über Abnutzungsprodukte in Gelenken und ihre Resorption unter dem Bilde einer Synovitis detritica. Acta chir. scand. 84, 1-29.

HUNNEYBALL, I.M. (1981): Some further effects of prednisolone and triamcinolone hexacetonide on experimental arthritis in rabbits. Agents Actions 11, 490-498.

HUNTER, W. (1743): Of the structure and diseases of articulating cartilages. Philos. Trans. R. Soc. Lond. 42, 514-521.

HUNZIKER, H. (1956): Erfahrungen mit intraartikulär injiziertem Butazolidin. Z. Rheumaforsch. 15, 219-227.

HUSMANN, F. (1979): Die Wirkungsmechanismen der Antirheumatika. Eine Übersicht. Teil 1 bis 3. Akt. Rheumatol. 4, 5-17, 45-57, 103-122.

HUTH, F., SOREN, A., ROSENBAUER, K.A. and KLEIN, W. (1973): Fine-structural changes of the synovial membrane in arthrosis deformans. Virchows Arch. (Pathol. Anat.) 359, 201-211.

HUTH, F., HERBERTZ, G., DÖRFEL, T. und SOREN, A. (1975): Morphometrische Untersuchungen an Synovialmembranen menschlicher Kniegelenke und ihre statistische Auswertung. Z. Orthop. 113, 1005-1010.

IKEZAKI, R., ITAMI, Y., INOUE, T., AKAMATSU, N. and SUZUKI, K. (1975): Effects of intra-articular corticosteroid administration. An experimental study (II). Calcif. Tissue Res. 19, 247.

INEROT, S., HEINEGARD, D., AUDELL, L. and OLSSON, S.-E. (1978): Articular-cartilage proteoglycans in aging and osteoarthritis. Biochem. J. 169, 143-156.

ISAAC, D.H. and ATKINS, E.D.T. (1973): Molecular conformations of chondroitin-4-sulphate. Nature (New Biol.) 244, 252-253.

ISHIKAWA, K. (1978a): A study of deleterious effects of intra-articular corticosteroid on knee joints. I. A clinical investigation on primary gonarthrosis. J. Jap. orthop. Ass. 52, 359-374.

ISHIKAWA, K. (1978b): A study of deleterious effect of intra-articular corticosteroid on knee joint. II. The promoting factors of joint impairments. J. Jap. orthop. Ass. 52, 1761-1781.

ISHIKAWA, K. (1981): Effect of intra-articular corticosteroid on the meniscus. A histological and histochemical study in rabbit knees. J. Bone Joint Surg. 63-A, 120-130.

IWANGOFF, P., WEIGEL, W. und JASINSKI, B. (1969): Die Bestimmung der Wasserbindungskapazität von enzymatisch geschädigtem Knorpel und Einfluß von Rumalon. Z. Rheumaforsch. 28, 218-227.

IWATA, H. und KANEKO, M. (1980a): Autoradiographischer Nachweis von Glykosaminoglykanpolysulfat im Gelenkknorpel der Ratte. In: Dettmer, N., Greiling, H., Sensch, K.H. (Hrsg.): Internationales Arzneimittelsymposium Arteparon®. IX. Europäischer Kongreß für Rheumatologie, Wiesbaden, September 1979. Basel: Eular. (Congress series.) S. 83-90.

IWATA, H. und KANEKO, M. (1980b): Inkorporation von Glykosaminoglykanpolysulfat (GAGPS) in den Gelenkknorpel und den Meniskus des Kaninchenknies. In: Dettmer, N., Greiling, H., Sensch, K.H. (Hrsg.): Internationales Arzneimittelsymposium Arteparon®. IX. Europäischer Kongreß für Rheumatologie, Wiesbaden, September 1979. Basel: Eular. (Congress series.) S. 70-82.

IYNEDJIAN, P.B. and HANSON, R.W. (1977): Messenger RNA for renal phosphoenolpyruvate carboxykinase (GTP). Its translation in a heterologous cell-free system and its regulation by glucocorticoids and by changes in acid-base balance. J. biol. Chem. 252, 8398-8403.

JACOBY, R.K. and JAYSON, M.I.V. (1976): The organ culture of adult human articular cartilage, from patients with osteoarthrosis. Rheumatol. Rehabil. 15, 116-122.

JASINSKI, B. und GRAUWILER, J. (1961): Die Wirkung von Knorpel- und Knochenmarkextrakt auf das durch Cortison gehemmte Granulationsgewebe nach subkutaner Fremdkörper-Implantation bei der Ratte. Pathol. Microbiol. (Basel) 24, 148-153.

JASINSKI, B. und MORSCHER, E. (1971): Einbau von Sulfat-^{35}S in menschlichen Gelenkknorpel. Eine in vitro-Untersuchung. In: Lindner, J., Rüttner, J.R., Miescher, P.A., Wilhelmi, E. (Hrsg.): Arthritis - Arthrose. Internationales Symposion, Zermatt, Januar 1969. Bern, Stuttgart, Wien: Huber. S. 376-380.

JASINSKI, B. und WEIGEL, W. (1965): Experimentelle Untersuchungen über den Mucopolysaccharidstoffwechsel in vivo (Ohrenkollaps des Kaninchens nach Papain). Schweiz. med. Wochenschr. 95, 101-104.

JEANLOZ, R.W. (1960): The nomenclature of mucopolysaccharides. Arthritis Rheum. 3, 233-237.

JEFFERY, A.K. (1975): Osteophytes and the osteoarthritic femoral head. J. Bone Joint Surg. 57-B, 314-324.

JESSERER, H. (1971): Nil nocere! Gelenkschäden durch Cortison. Münch. med. Wochenschr. 113, 655-660.

KALBHEN, D.A. (1966): Analytical investigations of the cartilage extract in Rumalon^{R}. Med. Pharmacol. exp. 15, 344-350.

KALBHEN, D.A. (1969): Pharmakologische Studien an neoplastischen Mastzellen über Zusammenhänge von Zellvermehrung und Adenosintriphosphat-Gehalt. Bonn: Hanstein.

KALBHEN, D.A. (1981): Zur Pharmakotherapie der Arthrosen. Pharmakologische Studien über Möglichkeiten und Risiken der medikamentösen Beeinflussung degenerativer Gelenkerkrankungen. Opladen: Westdeutscher Verlag. (Forschungsberichte des Landes Nordrhein-Westfalen. Nr. 3045. Fachgruppe Medizin.)

KALBHEN, D.A. (1982a): Arthrosis deformans. Experimentell-pharmakologische Studien und ihre klinische Bedeutung. Basel: Eular.

KALBHEN, D.A. (1982b): The inhibitory effects of steroidal and non-steroidal antirheumatic drugs on articular cartilage in osteoarthrosis and its counteraction by a biological GAG-Peptide Complex (Rumalon^{R}). Z. Rheumatol. 41, 202-211.

KALBHEN, D.A. (1982c): Orientierende tierexperimentelle Untersuchungen zur Wirkung von Fenbufen auf das gesunde und auf das arthrotisch induzierte artikuläre Knorpelgewebe in-vivo. Unveröffentl. Forschungsbericht.

KALBHEN, D.A. (1983a): Pharmakologische Beurteilung von Möglichkeiten einer Knorpelschutztherapie bei degenerativen Gelenkerkrankungen (Arthrosen). Z. Rheumatol. 42, 187-194.

KALBHEN, D.A. (1983b): Die tierexperimentelle Bestätigung der antiarthrotischen Wirkung von Glykosaminoglykanpolysulfat (GAGPS). Z. Rheumatol. 42, 178-184.

KALBHEN, D.A. (1984): Biochemically induced osteoarthrosis in the chicken and rat. In: Munthe, E., Bjelle, A. (eds.): Effects of drugs on osteoarthrosis. Proceedings of an international symposium held in Moscow on 1st July 1983 during the Xth European Congress of Rheumatology. Bern, Stuttgart, Vienna: Huber. S. 48-68.

KALBHEN, D.A. und BLUM, U. (1977): Theoretisches Konzept und experimentelle Bestätigung für ein neues Arthrose-Modell am Versuchstier. Arzneimittelforsch. 27, 527-531.

KALBHEN, D.A. und DOMENJOZ, R. (1977): Angriffspunkte steroidaler und nichtsteroidaler Symptomatika bei entzündlich-rheumatischen Erkrankungen. Akt. Rheumatol. 2, 29-37.

KALBHEN, D.A., KARZEL, K. und DOMENJOZ, R. (1966): Isolierung und biologische Prüfung eines hochmolekularen Inhaltsstoffes aus einem Knorpelextrakt. Chim. thér. 1, 438-441.

KALBHEN, D.A., KARZEL, K. und DOMENJOZ, R. (1967a): The inhibitory effects of some antiphlogistic drugs on the glucosamine incorporation into mucopolysaccharides synthesized by fibroblast cultures. Med. Pharmacol. exp. 16, 185-189.

KALBHEN, D.A., KARZEL, K., PRITZ, W. und DOMENJOZ, R. (1967b): Biochemical and biological properties of a mucopolysaccharide peptide complex influencing connective tissue metabolism. Excerpta med. int. Congr. Ser., No. 165, 192-198.

KALBHEN, D.A., KARZEL, K. and DOMENJOZ, R. (1968): A high molecular mucopolysaccharide peptide complex stimulating connective tissue metabolism. Pharmacology 1, 33-42.

KALBHEN, D.A., KARZEL, K., DINNENDAHL, V. and DOMENJOZ, R. (1970): Effects of natural and semisynthetic polysaccharides on connective tissue metabolism. Arzneimittelforsch. 20, 1479-1482.

KALBHEN, D.A., SCHAUER, M. und WENTSCHE, B. (1978): Tierexperimentelle Untersuchungen über den Einfluß intraartikulär applizierter Antiphlogistika/Antirheumatika auf den Gelenkknorpel in vivo. Z. Rheumatol. 37, 380-394.

KAMPSHOFF, N. und MOHING, W. (1981): Indometacin (Amuno^{R} i.m.) in der Behandlung der Gon- und Coxarthrose. Ärztl. Prax. 33, 2277-2278.

KAPLAN, D. and MEYER, K. (1959): Ageing of human cartilage. Nature 183, 1267-1268.

KARZEL, K. und DOMENJOZ, R. (1963): Stimulation der Mucopolysaccharidproduktion in Gewebekulturen durch einen biologischen Faktor. Med. exp. 9, 385-392.

KARZEL, K. and DOMENJOZ, R. (1968): The influence of anti-inflammatory drugs on mucopolysaccharide metabolism in relation to cell multiplication, protein synthesis and cell respiration of fibroblasts cultured in vitro. Excerpta med. int. Congr. Ser., No. 188, 102-108.

KARZEL, K. and DOMENJOZ, R. (1969): Actions of corticosteroids on mucopolysaccharide and protein metabolism of fibroblast monolayer cultures. Pharmacology 2, 302-312.

KARZEL, K., KALBHEN, D.A. and DOMENJOZ, R. (1966): Influence of a cartilage bone marrow extract on mucopolysaccharide metabolism of cells cultured in vitro. Med. Pharmacol. exp. 14, 332-338.

KARZEL, K., KALBHEN, D.A. and DOMENJOZ, R. (1969): Interactions

between corticosteroids and a mucopolysaccharide containing tissue extract on mucopolysaccharide metabolism of fibroblast cultures. Pharmacology 2, 295-301.

KEMPSON, G.E., MUIR, H., POLLARD, C. and TUKE, M. (1973): The tensile properties of the cartilage of human femoral condyles related to the content of collagen and glycosaminoglycans. Biochim. biophys. Acta 297, 456-472.

KENZORA, J.E. (1983): The multifactoral etiology of idiopathic osteonecrosis associated with corticosteroid administration. J. Rheumatol. 10 (Suppl. 9), 48-50.

KERWAR, S.S. (1983): Pharmacologic properties of fenbufen. Am. J. Med. 75(4B), 62-69.

KEY, J.A. (1928): The synovial membrane of joints and bursae. In: Cowdry, E.V. (ed.): Special cytology. The form and functions of the cell in health and disease. A textbook for students of biology and medicine. Vol. 2. New York: Hoeber. P. 737-756.

KIRKPATRICK, C.J., MOHR, W. and HAFERKAMP, O. (1983a): Effects of prostanoid precursors and indomethacin on chick embryonic cartilage growth in organ culture. Exp. Cell Biol. 51, 192-200.

KIRKPATRICK, C.J., MOHR, W., WILDFEUER, A. and HAFERKAMP, O. (1983b): Influence of nonsteroidal anti-inflammatory agents on lapine articular chondrocyte growth in vitro. Z. Rheumatol. 42, 58-65.

KLEESIEK, K. and GREILING, H. (1982): Effect of anti-inflammatory agents on the glycosaminoglycan metabolism in cultured human synovial cells. Rheumatol. int. 2, 167-174.

KLEESIEK, K., OLSCHEWSKI, G., SCHÄFER, N. und GREILING, H. (1981): Einfluß antiphlogistisch und antidegenerativ wirksamer Substanzen auf die Hyaluronat- und Proteoglykanbiosynthese. Verh. dtsch. Ges. Rheumatol. 7, 527-532.

KLEIN, W. und HUTH, F. (1980): Arthroskopie und Histologie von Kniegelenkserkrankungen. Stuttgart, New York: Schattauer.

KNOCHE, H. (1979): Leitfaden der histologischen Technik in der Licht-

und Elektronenmikroskopie für medizinisch-technische Assistenten. Stuttgart, New York: Fischer.

KRAHL, H. (1970): Ist die lokale Kortikosteroidtherapie bei Tendopathien von Sportlern indiziert? Med. Klin. 65, 1369-1371.

KREY, P.R. and COHEN, A.S. (1973): Fine structural analysis of rabbit synovial cells. I. The normal synovium and changes in organ culture. Arthritis Rheum. 16, 324-340.

KRÖSCHEL, P. (1983): Zur Wirkung von Pharmaka auf den Glykosaminoglykan-Stoffwechsel und das Wachstum in vitro kultivierter fetaler Knochenanlagen. Diss. Math.-Nat. Fak. Univ. Bonn.

KRUZE, D., FEHR, K. and BÖNI, A. (1976a): Effect of antirheumatic drugs on cathepsin B_1 from bovine spleen. Z. Rheumatol. 35, 95-102.

KRUZE, D., FEHR, K., MENNINGER, H. and BÖNI, A. (1976b): Effect of antirheumatic drugs on neutral protease from human leucocyte granules. Z. Rheumatol. 35, 337-346.

KUHN, R. und LEPPELMANN, H.J. (1958): Galaktosamin und Glucosamin im Knorpel in Abhängigkeit vom Lebensalter. Justus Liebigs Ann. Chem. 611, 254-258.

KULCZYCKI, A. (1965): On mitose stimulating extracts of cartilage and bone marrow. Acta biol. cracov. 8 (Series: Zoologica), 135-140.

KUSHNER, I. and SOMERVILLE, J.A. (1971): Permeability of human synovial membrane to plasma proteins. Relationship to molecular size and inflammation. Arthritis Rheum. 14, 560-570.

LALLY, E.V. (1983): High-dose corticosteroid therapy. Association with noninflammatory synovial effusions. Arthritis Rheum. 26, 1283-1287.

LANE, J.M. and WEISS, C. (1975): Review of articular cartilage collagen research. Arthritis Rheum. 18, 553-562.

LANGNESS, U. und DECIUS, W. (1978): Die Wirkung von D-Penicillamin, Azathioprin, Aurothiopolypeptid, Oxyphenbutazon und Prednisolon auf die Proliferation von L 929-Mäusefibroblasten und ihre Glykosaminoglykansyntheseleistung in der Monolayerkultur. Arzneimittelforsch. 28, 2202-2207.

LEE, K.H. and SPENCER, M.R. (1969): Studies on mechanism of action of salicylates V: Effect of salicylic acid on enzymes involved in mucopolysaccharides synthesis. J. pharm. Sci. 58, 464-468.

LEMPERG, R., LARSSON, S.-E. and HJERTQUIST, S.-O. (1974): The glycosaminoglycans of bovine articular cartilage. I. Concentration and distribution in different layers in relation to age. Calcif. Tissue Res. 15, 237-251.

LEVER, J.D. and FORD, E.H.R. (1958): Histological, histochemical and electron microscopic observations on synovial membrane. Anat. Rec. 132, 525-539.

LEWINSON, D. and SILBERMANN, M. (1978): Glucocorticoid-induced alterations in collagen of neonatal mouse condylar cartilage. Am. J. Anat. 151, 515-526.

LEWIS, G.P. and PIPER, P.J. (1975): Inhibition of release of prostaglandins as an explanation of some of the actions of anti-inflammatory corticosteroids. Nature 254, 308-311.

LEWIS, G.P. and PIPER, P.J. (1978): Interactions of anti-inflammatory steroids with PG system in adipose tissue. Biochem. Pharmacol. 27, 1409-1412.

LIEBELT, J. (1984): Orientierende enzymhistochemische Untersuchungen zur Aktivität lysosomaler Enzyme des Gelenkknorpels bei der tierexperimentellen Arthrose. Diss. Math.-Nat. Fak. Univ. Bonn.

LILLIE, R.D. (1965): Histopathologic technic and practical histochemistry. 3rd ed. New York, Toronto, Sidney, London: McGraw-Hill.

LINCK, G. and PORTE, A. (1978): B-cells of the synovial membrane. II. Differentiation during development of the synovial cavity in the mouse. Cell Tissue Res. 195, 251-265.

LINDENHAYN, K. und HEILMANN, H.-H. (1982a): Proteasen und Proteaseninhibitoren. Ein Überblick. Wiss. Zs. Univ. Greifswald 31 (Med. Reihe), 87-89.

LINDENHAYN, K. und HEILMANN, H.-H. (1982b): Proteasen und Proteaseninhibitoren bei entzündlichen und degenerativen Gelenkerkrankungen.

Wiss. Zs. Univ. Greifswald 31 (Med. Reihe), 91-96.

LIPPIELLO, L., HALL, D. and MANKIN, H.J. (1977): Collagen synthesis in normal and osteoarthritic human cartilage. J. clin. Invest. 59, 593-600.

LLOYD-ROBERTS, G.C. (1953): The role of capsular changes in osteoarthritis of the hip joint. J. Bone Joint Surg. 35-B, 627-642.

LUST, G. and PRONSKY, W. (1972): Glycosaminoglycan contents of normal and degenerative articular cartilage from dogs. Clin. chim. Acta 39, 281-286.

MAIER, R. und WILHELMI, G. (1981): Der Einfluß antiinflammatorisch aktiver Pharmaka auf die spontane Arthrose der Maus C 57 black. In: Korst, J.K. van der (Hrsg.): Ein neues antirheumatisch-analgetisches Medikament: Pirprofen (Rengasil®). Ein internationales Symposium über Pirprofen am IX. Europäischen Kongreß für Rheumatologie, Wiesbaden, September 1979. Bern, Stuttgart, Wien: Huber. S. 93-101.

MAIER, R. und WILHELMI, G. (1982a): Neue experimentelle Ergebnisse über Knorpeldestruktion und -protektion. Kassenarzt 22, 36-39.

MAIER, R. und WILHELMI, G. (1982b): Spezielle pharmakologische Befunde. In: Kass, E. (Hrsg.): Voltaren® - neue Ergebnisse. Ein internationales Symposium über Voltaren am XV. Internationalen Kongreß für Rheumatologie, Paris, Juni 1981. Bern, Stuttgart, Wien: Huber. S. 11-18.

MALEMUD, C.J. and JANOFF, A. (1975): Identification of neutral proteases in human neutrophil granules that degrade articular cartilage proteoglycan. Arthritis Rheum. 18, 361-368.

MANKIN, H.J. and CONGER, K.A. (1966): The acute effects of intra-articular hydrocortisone on articular cartilage in rabbits. J. Bone Joint Surg. 48-A, 1383-1388.

MANKIN, H.J. and LAING, P.G. (1967): Protein and ribonucleic acid synthesis in articular cartilage of osteoarthritic dogs. Arthritis Rheum. 10, 444-450.

MANKIN, H.J. and LIPPIELLO, L. (1969): The turnover of adult rabbit articular cartilage. J. Bone Joint Surg. 51-A, 1591-1600.

MANKIN, H.J. and LIPPIELLO, L. (1970): Biochemical and metabolic abnormalities in articular cartilage from osteo-arthritic human hips. J. Bone Joint Surg. 52-A, 424-434.

MANKIN, H.J. and LIPPIELLO, L. (1971): The glycosaminoglycans of normal and arthritic cartilage. J. clin. Invest. 50, 1712-1719.

MANKIN, H.J., DORFMAN, H., LIPPIELLO, L. and ZARINS, A. (1971): Biochemical and metabolic abnormalities in articular cartilage from osteo-arthritic human hips. II. Correlation of morphology with biochemical and metabolic data. J. Bone Joint Surg. 53-A, 523-537.

MANKIN, H.J., JOHNSON, M.E. and LIPPIELLO, L. (1981): Biochemical and metabolic abnormalities in articular cartilage from osteoarthritic human hips. III. Distribution and metabolism of amino sugar-containing macromolecules. J. Bone Joint Surg. 63-A, 131-139.

MAOR, G. and SILBERMANN, M. (1981): In vitro effects of glucocorticoid hormones on the synthesis of DNA in cartilage of neonatal mice. FEBS Lett. 129, 256-260.

MAROUDAS, A. (1975): Glycosaminoglycan turn-over in articular cartilage. Philos. Trans. R. Soc. Lond. B. 271, 293-313.

MAROUDAS, A. (1976): Balance between swelling pressure and collagen tension in normal and degenerate cartilage. Nature 260, 808-809.

MAROUDAS, A., MUIR, H. and WINGHAM, J. (1969): The correlation of fixed negative charge with glycosaminoglycan content of human articular cartilage. Biochim. biophys. Acta 177, 492-500.

MAROUDAS, A., EVANS, H. and ALMEIDA, L. (1973): Cartilage of the hip joint. Topographical variation of glycosaminoglycan content in normal and fibrillated tissue. Ann. rheum. Dis. 32, 1-9.

MASON, R.M. (1971): Observations on the glycosaminoglycans of aging bronchial cartilage studied with alcian blue. Histochem. J. 3, 421-434.

MATHEWS, M.B. and CIFONELLI, J.A. (1965): Comparative biochemistry of keratosulfates. J. biol. Chem. 240, 4140-4145.

MATHIES, H. (1979): Einsatz von Glukokortikoiden bei rheumatischen Erkrankungen. Pharmakotherapie 2, 107-113.

MATHIES, H. (1980): Medikamentöse Therapie und Differentialtherapie. In: Mathies, H. (Hrsg.): Arthritis - Arthrose. 12. Fortbildungstagung "Aktuelle Rheumaprobleme" des Arbeitskreises Rheumatologie am Fachbereich Medizin der Ludwig-Maximilian-Universität München, November 1979. München-Gräfelfing: Banaschewski. (Colloquia rheumatologica 8.) S. 70-84.

McDEVITT, C.A. and MUIR, H. (1976): Biochemical changes in the cartilage of the knee in experimental and natural osteoarthritis in the dog. J. Bone Joint Surg. 58-B, 94-101.

McDEVITT, C.A., BILLINGHAM, M.E.J. and MUIR, H. (1981): In-vivo metabolism of proteoglycans in experimental osteoarthritic and normal canine articular cartilage and the invertebral disc. Semin. Arthritis Rheum. 11 (Suppl. 1), 17-18.

McKENZIE, L.S., HORSBURGH, B.A., GHOSH, P. and TAYLOR, T.K.F. (1976a): Effect of anti-inflammatory drugs on sulphated glycosaminoglycan synthesis in aged human articular cartilage. Ann. rheum. Dis. 35, 487-497.

McKENZIE, L.S., HORSBURGH, B.A., GHOSH, P. and TAYLOR, T.K.F. (1976b): Osteoarthrosis. Uncertain rationale for anti-inflammatory drug therapy. Lancet I, 908-909.

McKENZIE, L.S., HORSBURGH, B.A., GHOSH, P. and TAYLOR, T.K.F. (1977): Sulphated glycosaminoglycan synthesis in normal and osteoarthrotic hip cartilage. Ann. rheum. Dis. 36, 369-373.

MEACHIM, G. (1971): Effect of age on the thickness of adult articular cartilage at the shoulder joint. Ann. rheum. Dis. 30, 43-46.

MEACHIM, G. (1975): Articular cartilage lesions in the Liverpool population. Ann. rheum. Dis. 34 (Suppl. 2), 122-124.

MEACHIM, G. and ROY, S. (1969): Surface ultrastructure of mature adult human articular cartilage. J. Bone Joint Surg. 51-B, 529-539.

MEACHIM, G. and STOCKWELL, R.A. (1979): The matrix. In: Freeman, M.A.R. (ed.): Adult articular cartilage. 2nd ed. Tunbridge Wells: Pitman Medical Publ. P. 1-67.

MEYER, K. (1954): The chemistry of the ground substances of connective tissue. In: Asboe-Hansen, G. (ed.): Connective tissue in health and disease. Copenhagen: Munksgaard. P. 54-69.

MIKULIKOVA, D. and TRNAVSKY, K. (1982): Influence of a glycosaminoglycan polysulfate (Arteparon^{R}) on lysosomal enzyme release from human polymorphonuclear leukocytes. Z. Rheumatol. 41, 50-53.

MILLER, E.J., EPSTEIN, E.H. and PIEZ, K.A. (1971): Identification of three genetically distinct collagens by cyanogen bromide cleavage of insoluble human skin and cartilage collagen. Biochem. biophys. Res. Commun. 42, 1024-1029.

MILLER, W.T. and RESTIFO, R.A. (1966): Steroid arthropathy. Radiology 86, 652-657.

MILNER, J.C. (1972): Osteoarthritis of the hip and indomethacin. J. Bone Joint Surg. 54-B, 752.

MITROVIC, D., GRUSON, M., DEMIGNON, J., MERCIER, P., APRILE, F. and SEZE, S. de (1981): Metabolism of human femoral head cartilage in osteoarthrosis and subcapital fracture. Ann. rheum. Dis. 40, 18-26.

MOHR, W. (1978): Morphologie, Pathogenese und Ätiologie der Arthrosis deformans. Akt. Rheumatol. 3, 163-182.

MOHR, W. (1984): Gelenkkrankheiten. Diagnostik und Pathogenese makroskopischer und histologischer Strukturveränderungen. Stuttgart, New York: Thieme.

MOHR, W., KIRKPATRICK, C.J., WILDFEUER, A. und LEITOLD, M. (1983): Der Einfluß von Piroxicam auf Struktur und Funktionen des Gelenkknorpels. Z. Rheumatol. 42, 70-77.

MOMBURG, M., STUHLSATZ, H.W., VÖGELI, H., VOJTISEK, O., EYLAU, O. und GREILING, H. (1976): Klinisch-Chemische Veränderungen in der Synovialflüssigkeit nach intraartikulärer Injektion eines Glykosaminoglykanpolysulfats. Verh. dtsch. Ges. Rheumatol. 4, 383-390.

MORRISON, R.I.G., BARRETT, A.J., DINGLE, J.T. and PRIOR, D. (1973): Cathepsins B1 and D. Action on human cartilage proteoglycans. Biochim. biophys. Acta 302, 411-419.

MOSKOWITZ, R.W., DAVIS, W., SAMMARCO, J., MAST, W. and CHASE, S.W. (1970): Experimentally induced corticosteroid arthropathy. Arthritis Rheum. 13, 236-243.

MUIR, H. (1973): Structure and enzymic degradation of mucopolysaccharides. In: Hers, H.G., Hoof, F. van (eds.): Lysosomes and storage diseases. New York, London: Academic Press. P. 79-104.

MUIR, I.H.M. (1979): Biochemistry. In: Freeman, M.A.R. (ed.): Adult articular cartilage. 2nd ed. Tunbridge Wells: Pitman Medical Publ. P. 145-214.

MUIR, H. and HARDINGHAM, T.E. (1975): Structure of proteoglycans. In: Whelan, W.J. (ed.): MTP International review of science. Series 1, Vol. 5. London: Butterworths. P. 153-222.

MURRAY, R.O. (1965): The aetiology of primary osteoarthritis of the hip. Br. J. Radiol. 38, 810-824.

NETTELBLADT, E., SUNDBLAD, L. and JONSSON, E. (1963): Permeability of the synovial membrane to proteins. Acta rheum. scand. 9, 28-32.

NEUMÜLLER, J., PARTSCH, G., ADAMIKER, D. und EBERL, R. (1981): Der Einfluß eines Knorpelknochenmarkextraktes auf experimentell induzierte arthrotische Prozesse im Kniegelenk von Kaninchen. Eine rasterelektronenmikroskopische Studie. Int. J. Tiss. Reac. 3, 1-16.

NEWTON, C.D., JIMENEZ, S.A., BASHEY, R.I. and FETTER, A.W. (1981): Influence of a biological preparation of cartilage and bone-marrow containing MPS-peptide compounds (=MPSP comp.) in the dog with degenerative arthritis. Vortrag: XVth International Congress of Rheumatology, Paris, June 1981. Abstract No. 1515.

NIMNI, M. and DESHMUKH, K. (1973): Differences in collagen metabolism between normal and osteoarthritic human articular cartilage. Science 181, 751-752.

NORTON, W.L. and ZIFF, M. (1966): Electron microscopic observations on the rheumatoid synovial membrane. Arthritis Rheum. 9, 589-610.

OKIMURA, T., OHMORI, H., KUBOTA, Y. and YAMAMOTO, I. (1979):

Effects of anti-inflammatory and immuno-modulating agents on the release of ß-glucuronidase and collagenase from cultured macrophages of guinea pigs. Biochem. Pharmacol. 28, 2729-2732.

O'RAHILLY, R. and GARDNER, E. (1978): The embryology of movable joints. In: Sokoloff, L. (ed.): The joints and synovial fluid. Vol. 1. New York, San Francisco, London: Academic Press. P. 49-103.

OTTE, P. (1969): Die konservative Behandlung der Hüft- und Kniearthrose und ihre Gefahren. Dtsch. med. J. 20, 604-609.

OTTE, P. (1970a): Die Altersveränderungen der Gelenkknorpel und die Problematik ihrer Regeneration. In: Schubert, R. (Hrsg.): Aktuelle Probleme der Geriatrie, Geropsychologie, Gerosoziologie und Altenfürsorge. Vorträge der Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Gerontologie, Nürnberg, Mai 1968. Darmstadt: Steinkopff. (Veröffentlichungen der Deutschen Gesellschaft für Gerontologie. Bd. 3.) S. 211-219.

OTTE, P. (1970b): Die Patho-Physiologie der aktivierten Arthrose und die Angriffspunkte der medikamentösen Therapie. Orthop. Prax. 6, 207-213.

OTTE, P. (1971): Die Pathophysiologie der Arthrosen. Therapiewoche 21, 2723-2725.

OTTE, P. (1972): Pathophysiologie und Klinik der degenerativen Gelenkerkrankungen. In: Brügel, H. (Hrsg.): Fortschritte auf dem Gebiet der rheumatischen Erkrankungen und der degenerativen Gelenkerkrankungen. 19. Ärztlicher Fortbildungskurs, Bad Kissingen, April 1971. Stuttgart, New York: Schattauer. S. 143-151.

OTTE, P. (1979): Synovia und synoviales Milieu im Konzept der aktivierten Arthrose. In: Thumb, N., Kellner, G., Klein, G., Zeidler, H. (Hrsg.): Synovialflüssigkeit und synoviales Milieu. Symposion, Baden (bei Wien) 1977. Stuttgart: Thieme. S. 3-22.

OTTE, P. (1981): Arthrose. Pathogenetisches Konzept und Interpretation der Symptome. Vortrag: 86. Kongreß der Deutschen Gesellschaft für physikalische Medizin und Rehabilitation, Aachen, Oktober 1981.

OTTE, P. (1983): Ätiologische und pathogenetische Vorstellungen bei der Arthrose. Z. Rheumatol. 42, 242-248.

PACKHAM, M.A. (1982): Mode of action of acetylsalicylic acid. In: Barnett, H.J.M., Hirsh, J., Mustard, J.F. (eds.): Acetylsalicylic acid. New uses for an old drug. New York: Raven Press. P. 63-82.

PAGE THOMAS, D.P. and DINGLE, J.T.M. (1955): In vitro studies of rheumatoid synovium. Preliminary metabolic comparison between synovial membrane and villi. Br. J. exp. Pathol. 36, 195-198.

PALMOSKI, M.J. and BRANDT, K.D. (1980): Effects of some nonsteroidal antiinflammatory drugs on proteoglycan metabolism and organization in canine articular cartilage. Arthritis Rheum. 23, 1010-1020.

PALMOSKI, M.J. and BRANDT, K.D. (1983): In vivo effect of aspirin on canine osteoarthritic cartilage. Arthritis Rheum. 26, 994-1001.

PATAKI, A., RÜTTNER, J.R. and ABT, K. (1980): Age-related histochemical and histological changes in the knee-joint cartilage of C57Bl mice and their significance for the pathogenesis of osteoarthrosis. I. Oxidative enzymes. Exp. Cell Biol. 48, 329-348.

PATAKI, A., LOTHE, K., SPYCHER, M.A., RÜTTNER, J.R. und CSERHATI, M.D. (1983): Das Vorkommen von Pannus bei Arthrose. Z. Rheumatol. 42, 351-354.

PATTIN, S. et DOURY, P. (1982): Etude clinique du fenbufène en rhumatologie. Revue internationale de rhumatologie "R" 12, 211-212.

PEARSE, A.G.E. (1980): Histochemistry. Theoretical and applied. 4th ed. Vol. 1: Preparative and optical technology. Edinburgh, London, New York: Churchill Livingstone.

PETTIGREW, D.W., HO, G.H., SODEK, J., BRUNETTE, D.M. and WANG, H.-M. (1978): Effect of oxygen tension and indomethacin on production of collagenase and neutral proteinase enzymes and their latent forms by porcine gingival explants in culture. Arch. oral Biol. 23, 767-777.

PEYRON, J.G., STANESCU, R., STANESCU, V. et MAROTEAUX, P. (1978): Distribution électrophorétique particulière des populations de protéoglycanes dans les zones de régénération du cartilage arthrosique et étude de leur collagène. Rev. Rhum. Mal. osteoartic. 45, 569-575.

PILZ, W. (1965): Experimentelle Untersuchungen über die Wirkung von Organextrakten auf Knorpelgewebe. Z. Orthop. 100, 229-232.

PRUZANSKI, W., RUSSEL, M.L., GORDON, D.A. and OGRYZLO, M.A. (1973): Serum and synovial fluid proteins in rheumatoid arthritis and degenerative joint diseases. Am. J. med. Sci. 265, 483-490.

RAINER, F. und RIBITSCH, V. (1983): Der Einfluß von GAGPS auf die Viskosität von Synovialflüssigkeiten aktivierter Arthrosen. Z. Rheumatol. 42, 229-231.

REJHOLEC, V. (1983): Klinische Untersuchungen über die chondroprotektive Wirkung von Medikamenten. Z. Rheumatol. 42, 218-222.

RICH, A.M., PEARLSTEIN, E., WEISSMANN, G. and HOFFSTEIN, S.T. (1981): Cartilage proteoglycans inhibit fibronectin-mediated adhesion. Nature 293, 224-226.

RICHTER, A. (1964): Die Wirkung von Knorpel-Knochenmarksextrakten auf die Schwefelaufnahme des Hyalinknorpels. Z. Rheumaforsch. 23, 405-412.

RINGROSE, P.S., PARR, M.A. and McLAREN, M. (1975): Effects of anti-inflammatory and other compounds on the release of lysosomal enzymes from macrophages. Biochem. Pharmacol. 24, 607-614.

ROACH, J.E., TOMBLIN, W. and EYRING, E.J. (1975): Comparison of the effects of steroid, aspirin and sodium salicylate on articular cartilage. Clin. Orthop. 106, 350-356.

ROBINSON, H.C. and HOPWOOD, J.J. (1973): The alkaline cleavage and borohydride reduction of cartilage proteoglycan. Biochem. J. 133, 457-470.

RØ, J., SUDMANN, E. and MARTON, P.F. (1976): Effect of indomethacin on fracture healing in rats. Acta orthop. scand. 47, 588-599.

RØ, J., LANGELAND, N. and SANDER, J. (1978): Effect of indomethacin on collagen metabolism of rat fracture callus in vitro. Acta orthop. scand. 49, 323-328.

RØNNINGEN, H. and LANGELAND, N. (1979): Indomethacin treatment

in osteoarthritis of the hip joint. Does the treatment interfere with the natural course of the disease? Acta orthop. scand. 50, 169-174.

ROGER, J. und KALBHEN, D.A. (1968): Der Adenosintriphosphat-Gehalt des Knorpels unter dem Einfluß verschiedener Antirheumatica in vitro. Arzneimittelforsch. 18, 1512-1516.

ROMEIS, B. (1968): Mikroskopische Technik. München, Wien: Oldenbourg.

ROSENBERG, L. (1971): Chemical basis for the histological use of safranin O in the study of articular cartilage. J. Bone Joint Surg. 53-A, 69-82.

ROSENBERG, L. (1975): Structure of cartilage proteoglycans. In: Burleigh, P.M.C., Poole, A.R. (eds.): Dynamics of connective tissue macromolecules. Amsterdam, Oxford: North-Holland Publ. Comp.; New York: American Elsevier Publ. P. 105-128.

ROSENBERG, L., JOHNSON, B. and SCHUBERT, M. (1965): Proteinpolysaccharides from human articular and costal cartilage. J. clin. Invest. 44, 1647-1656.

ROSENBERG, L., PAL, S., BEALE, R. and SCHUBERT, M. (1970): A comparison of proteinpolysaccharides of bovine nasal cartilage isolated and fractionated by different methods. J. biol. Chem. 245, 4112-4122.

ROSNER, I.A., GOLDBERG, V.M., GETZY, L. and MOSKOWITZ, R.W. (1979): Effects of estrogen on cartilage and experimentally induced osteoarthritis. Arthritis Rheum. 22, 52-58.

ROSNER, I.A., MANNI, A., MALEMUD, C.J., BOJA, B. and MOSKOWITZ, R.W. (1982): Estradiol receptors in articular chondrocytes. Biochem. biophys. Res. Commun. 106, 1378-1382.

ROY, S. and GHADIALLY, F.N. (1967): Synthesis of hyaluronic acid by synovial cells. J. Path. Bact. 93, 555-557.

RUSSO, L. (1978): Studio sperimentale e clinico sull'azione di un estratto di organo nelle cartilagini articolari. Minerva ortop. 29, 369-376.

SALZMAN, R.T. and REID, R.T. (1982): Long-term, double-blind randomized parallel group studies comparing fenbufen and indomethacin in patients with osteoarthritis. Eur. J. Rheumatol. Inflamm. 5, 318-325.

SAPOLSKY, A.I., HOWELL, D.S. and WOESSNER, J.F. (1974): Neutral proteases and cathepsin D in human articular cartilage. J. clin. Invest. 53, 1044-1053.

SAPOLSKY, A.I., KEISER, H., HOWELL, D.S. and WOESSNER, J.F. (1976): Metalloproteases of human articular cartilage that digest cartilage proteoglycan at neutral and acid pH. J. clin. Invest. 58, 1030-1041.

SAPOLSKY, A.I., MALEMUD, C.J., MATSUTA, K. and HOWELL, D.S. (1980): Latent metal-dependent neutral protease activities degrading proteoglycan and collagen II from lapine chondrocyte cultures. Arthritis Rheum. 23, 742.

SCHERBACH, E. (1983): Biochemisch-pharmakologische Untersuchungen zur Entwicklung und Therapie einer tierexperimentellen Gonarthrose. Diss. Math.-Nat. Fak. Univ. Bonn.

SCHERMER, S. (1954): Die Blutmorphologie der Laboratoriumstiere. Leipzig: Barth.

SCHOFIELD, J.D. and WEIGHTMAN, B. (1978): New knowledge of connective tissue ageing. J. clin. Pathol. 31 (Suppl. 12), 174-190.

SCHUBIGER, B.I. und CICCOLUNGHI, S.N. (1982): Zehn Jahre klinische Erfahrung mit Voltaren - ein Überblick. In: Kass, E. (Hrsg.): Voltaren^{R} - neue Ergebnisse. Ein internationales Symposium über Voltaren am XV. Internationalen Kongreß für Rheumatologie, Paris, Juni 1981. Bern, Stuttgart, Wien: Huber. S. 76-96.

SCHUMACHER, H.R. (1975): Ultrastructure of the synovial membrane. Ann. clin. Lab. Sci. 5, 489-498.

SCHUTZ, G., KILLEWICH, L., CHEN, G. and FEIGELSON, P. (1975): Control of the mRNA for hepatic tryptophan oxygenase during hormonal and substrate induction. Proc. natl. Acad. Sci. USA 72, 1017-1020.

SENO, N., MEYER, K., ANDERSON, B. and HOFFMAN, P. (1965): Variations in keratosulfates. J. biol. Chem. 240, 1005-1010.

SERUP, J. and OVESEN, J.O. (1981): Salicylate-arthropathy. Accelerated coxarthrosis during long-term treatment with acetylsalicylic acid. Schweiz. Rdsch. Med. (Praxis) 70, 359-361.

SHAW, N.E. and LACEY, E. (1973): The influence of corticosteroids on normal and papain-treated articular cartilage in the rabbit. J. Bone Joint Surg. 55-B, 197-205.

SHIOZAWA, S., SHIOZAWA, K. and FUJITA, T. (1983): Morphologic observations in the early phase of the cartilage-pannus junction. Light and electron microscopic studies of active cellular pannus. Arthritis Rheum. 26, 472-478.

SIEGMETH, W. und RADI, I. (1983): Vergleich von Glykosaminoglykanpolysulfat (Arteparon^{R}) und physiologischer Kochsalzlösung bei Arthrosen großer Gelenke. Ergebnisse einer multizentrischen Doppelblindstudie. Z. Rheumatol. 42, 223-228.

SILBERBERG, R. and HASLER, M. (1968): Response of articular cartilage of adult mice to administration of a cartilage-bone marrow extract. Expl Med. Surg. 26, 235-248.

SILBERBERG, M. and SILBERBERG, R. (1967): Submicroscopic changes in articular cartilage of mice treated with a cartilage-bone-marrow extract. Expl Med. Surg. 25, 46-60.

SIMKIN, P.A. (1979): Synovial permeability in rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum. 22, 689-696.

SIMKIN, P.A. and PIZZORNO, J.E. (1974): Transynovial exchange of small molecules in normal human subjects. J. appl. Physiol. 36, 581-587.

SIMON, W.H. (1970): Scale effects in animal joints. 1. Articular cartilage thickness and compressive stress. Arthritis Rheum. 13, 244-255.

SINOWATZ, F., SCHNABL, H., LIPP, W. und KNEZEVIC, P. (1977): Wirkung intraartikulärer Injektionen von Dexamethason in das Kniegelenk des Schweines. Histologische Untersuchungen am Gelenkknorpel und am subchondralen Knochen. Zentralbl. Veterinaermed. A 24, 387-393.

SLOBODA, A.E. and OSTERBERG, A.C. (1976): The pharmacology of fenbufen, 3-(4-biphenylylcarbonyl)propionic acid, and 4-biphenylacetic acid, interesting antiinflammatory-analgesic agents. Inflammation 1, 415-438.

SLOBODA, A.E., TOLMAN, E.L., OSTERBERG, A.C. and PANAGIDES, J.

(1980): The pharmacological properties of fenbufen. A review. Arzneimittelforsch. 30, 716-721.

SMITH, R.J., SABIN, C., GILCHREST, H. and WILLIAMS, S. (1976): Effect of anti-inflammatory drugs on lysosomes and lysosomal enzymes from rat liver. Biochem. Pharmacol. 25, 2171-2177.

SOKOLOFF, L. (1980): The pathology of osteoarthrosis and the role of ageing. In: Nuki, G. (ed.): The aetiopathogenesis of osteoarthrosis. Tunbridge Wells: Pitman Medical Publ. P. 1-15.

SOLOMON, L. (1973): Drug-induced arthropathy and necrosis of the femoral head. J. Bone Joint Surg. 55-B, 246-261.

SOLOMON, L. (1976): Patterns of osteoarthritis of the hip. J. Bone Joint Surg. 58-B, 176-183.

SOREN, A. (1978): Histodiagnosis and clinical correlation of rheumatoid and other synovitis. Stuttgart: Thieme; Philadelphia, Toronto: Lippincott.

STANCIKOVA, M., TRNAVSKY, K. and KEILOVA, H. (1977): The effect of antirheumatic drugs on collagenolytic activity of cathepsin B1. Biochem. Pharmacol. 26, 2121-2124.

STEEDMAN, H.F. (1950): Alcian blue 8GS. A new stain for mucin. Quart. J. micr. Sci. 91, 477-479.

STEINBERG, C.L.R., DUTHIE, R.B. and PIVA, A.E. (1962): Charcot-like arthropathy following intra-articular hydrocortisone. JAMA 181, 851-854.

STEINBERG, J., TSUKAMOTO, S. and SLEDGE, C.B. (1979): A tissue culture model of cartilage breakdown in rheumatoid arthritis. III. Effects of antirheumatic drugs. Arthritis Rheum. 22, 877-885.

STEINBERG, J.J., TSUKAMOTO, S. and SLEDGE, C.B. (1983): Breakdown of cartilage proteoglycan in a tissue culture model of rheumatoid arthritis. Biochim. biophys. Acta 757, 47-58.

STERN, P., NIKULIN, A. und ZEGER-VIDOVIC, Z. (1968): Pharmakologische Analyse eines Mukopolysaccharidpolyschwefelsäureesters. Z. Rheumaforsch. 27, 254-260.

STEVENS, A. (1977): The haematoxylins. In: Bancroft, J.D., Stevens, A. (eds.): Theory and practice of histological technics. Edinburgh, London, New York: Churchill Livingstone. P. 85-94.

STOCKWELL, R.A. (1970): Changes in the acid glycosaminoglycan content of the matrix of ageing human articular cartilage. Ann. rheum. Dis. 29, 509-515.

STOCKWELL, R.A. (1971): The interrelationship of cell density and cartilage thickness in mammalian articular cartilage. J. Anat. 109, 411-421.

STOCKWELL, R.A. and SCOTT, J.E. (1965): Observations on the acid glycosaminoglycan (mucopolysaccharide) content of the matrix of ageing cartilage. Ann. rheum. Dis. 24, 341-350.

STOCKWELL, R.A. and SCOTT, J.E. (1967): Distribution of acid glycosaminoglycans in human articular cartilage. Nature 215, 1376-1378.

SUDMANN, E. (1975): Effect of indomethacin on bone remodelling in rabbit ear chambers. Acta orthop. scand. 160 (Suppl.), 91-115.

SWANN, D.A. (1978): Macromolecules of synovial fluid. In: Sokoloff, L. (ed.): The joints and synovial fluid. Vol. 1. New York, San Francisco, London: Academic Press. P. 407-435.

SWEETNAM, D.R., MASON, R.M. and MURRAY, R.O. (1960): Steroid arthropathy of the hip. Br. med. J. I, 1392-1394.

TAIT, B. (1982): Fenbufen in osteoarthritis of the hip. Pharmacology 25 (Suppl. 1), 73-78.

TAYLOR, F.W., DITTMER, T.L. and PORTER, D.O. (1952): Wound healing and the steroids. Surgery 31, 683-690.

TEITZ, C.C. and CHRISMAN, O.D. (1975): The effect of salicylate and chloroquine on prostaglandin-induced articular damage in the rabbit knee. Clin. Orthop. 108, 264-274.

THOMPSON, R.C. and BASSETT, C.A.L. (1970): Histological observations on experimentally induced degeneration of articular cartilage. J. Bone Joint Surg. 52-A, 435-443.

TOLMAN, E.L. and PARTRIDGE, R. (1975): Multiple sites of interaction between prostaglandins and non-steroidal anti-inflammatory agents. Prostaglandins 9, 349-359.

TRNAVSKA, Z. and TRNAVSKY, K. (1974): Influence of nonsteroidal antirheumatic drugs on collagen metabolism in rats with adjuvant-induced arthritis. Pharmacology 12, 110-116.

TRNAVSKY, K. (1974): Some effects of antiinflammatory drugs on connective tissue metabolism. In: Scherrer, R.A., Whitehouse, M.W. (eds.): Antiinflammatory agents. Chemistry and pharmacology. Vol. 2. New York: Academic Press. (Medicinal chemistry. A series of monographs. Vol. 13.) P. 303-326.

TRNAVSKY, K. (1980): Wirkung von Arteparon^{R} auf die kollagenolytische Aktivität von Kathepsin B_1. In: Dettmer, N., Greiling, H., Sensch, K.H. (Hrsg.): Internationales Arzneimittelsymposium Arteparon^{R}. IX. Europäischer Kongreß für Rheumatologie, Wiesbaden, September 1979. Basel: Eular. (Congress series.) S. 27-29.

TRNAVSKY, K. and TRNAVSKA, Z. (1971): The influence of phenylbutazone on collagen metabolism in vivo. Pharmacology 6, 9-16.

TSIGANOS, C.P. and MUIR, H. (1967): A hybrid protein-polysaccharide of keratan sulphate and chondroitin sulphate from pig laryngeal cartilage. Biochem. J. 104, 26c-28c.

TYLER, J.A., FELL, H.B. and LAWRENCE, C.E. (1982): The effect of cortisol on porcine articular tissues in organ culture. J. Pathol. 137, 335-351.

UENO, R. (1980): Erfahrungen mit Arteparon^{R} bei Coxarthrosen. In: Dettmer, N., Greiling, H., Sensch, K.H. (Hrsg.): Internationales Arzneimittelsymposium Arteparon^{R}. IX. Europäischer Kongreß für Rheumatologie, Wiesbaden, September 1979. Basel: Eular. (Congress series.) S. 111-118.

UHER, J. and HRABOVSKY, J. (1973): Experimentální hojení zlomenin ovlivňované extraktem z chrupavky a kostní dřené - Experimental healing of fractures as influenced by the cartilaginous and osseous extract. Acta chir. orthop. traumatol. cech. 40, 193-199.

UITTO, J. and MUSTAKALLIO, K.K. (1971): Effect of hydrocortisone acetate, fluocinolone acetonide, fluclorolone acetonide, betamethasone-17-valerate and fluprednyliden-21-acetate on collagen biosynthesis. Biochem. Pharmacol. 20, 2495-2503.

URDANETA, E., BONNELLI, J., CURIEL, H.E. and SORIA, G. (1982): Long-term clinical evaluation of fenbufen in the treatment of rheumatoid arthritis and osteoarthritis. Latin-American experience. Pharmacology 25 (Suppl. 1), 79-87.

VANE, J.R. (1971): Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action for aspirin-like drugs. Nature (New Biol.) 231, 232-235.

VAN SICKLE, D.C. and KINCAID, S.A. (1978): Comparative arthrology. In: Sokoloff, L. (ed.): The joints and synovial fluid. Vol. 1. New York, San Francisco, London: Academic Press. P. 1-47.

VERBRUGGEN, G. und VEYS, E.M. (1977): Einfluß sulfatierter Glykosaminoglykane auf den Proteoglykanstoffwechsel der synovialen "lining cells". Acta rhumatol. belg. 1, 75-92.

VIDEMAN, T. und VANHARANTA, H. (1983): Die Behandlung der experimentellen Arthrose mit Glykosaminoglykanpolysulfat. Z. Rheumatol. 42, 210-212.

VIDEMAN, T., ERONEN, I., FRIMAN, C., AHTIALA, K. and MATTILA, M.J. (1981): Effects of indomethacin on glycosaminoglycan metabolism in the development of experimental osteoarthritis in rabbits. Biochem. Pharmacol. 30, 2135-2139.

VIGNON, G. (1979): The joint cartilage in osteoarthrosis. Vortrag: IX. Europäischer Kongreß für Rheumatologie, Wiesbaden, September 1979.

VUCICEVIC, B., BEROVIC, Z., KACAKI, J. und ANDELKOVIC, I. (1969): Experimenteller Beitrag zur Therapie der Arthrosen. Wien. med. Wochenschr. 119, 757-758.

WAGENHÄUSER, F.J. (1969): Die Rheumamorbidität. Eine klinisch-epidemiologische Untersuchung. Bern, Stuttgart, Wien: Huber.

WAGENHÄUSER, F.J. (1984a): Definition, Nomenklatur. In: Mathies, H. (Hrsg.): Rheumatologie B. Spezieller Teil I. Gelenke. 5. Aufl. Berlin, Heidelberg, New York, Tokyo: Springer. (Handbuch der inneren Medizin. Bd. VI. T. 2B.) S. 655-661.

WAGENHÄUSER, F.J. (1984b): Epidemiologie. In: Mathies, H. (Hrsg.): Rheumatologie B. Spezieller Teil I. Gelenke. 5. Aufl. Berlin, Heidelberg,

New York, Tokyo: Springer. (Handbuch der inneren Medizin. Bd. VI. T. 2B.) S. 662-667.

WAGENHÄUSER, F.J., JASINSKI, B. and WEIGEL, W. (1963): The action of Rumalon^{R}, an extract of cartilage and bone marrow. Experimental and clinical investigations. A.I.R. 6, 463-478.

WAGNER, H., HRUBESCH, M., JUNGE-HÜLSING, G. und HAUSS, W.H. (1972): Tierexperimentelle Untersuchungen zur antiphlogistischen Wirkung von Indometacin. Z. Rheumaforsch. 31, 168-183.

WASTESON, A. and LINDAHL, U. (1971): The distribution of sulphate residues in the chondroitin sulphate chain. Biochem. J. 125, 903-908.

WATSON, M. (1976a): Femoral-head height loss. A study of the relative significance of some of its determinants in hip degeneration. Rheumatol. Rehabil. 15, 264-269.

WATSON, M. (1976b): The suppressing effect of indomethacin on articular cartilage. Rheumatol. Rehabil. 15, 26-30.

WEBB, J.L. (1966): Enzyme and metabolic inhibitors. Vol. 1-3. New York, London: Academic Press.

WEIGEL, W. und JASINSKI, B. (1962): Über die Beeinflussung des Knorpelstoffwechsels durch einen Knorpel-Knochenmark-Extrakt. Pathol. Microbiol. (Basel) 25, 400-408.

WEIGEL, W., IWANGOFF, P. und JASINSKI, B. (1969): Die Bedeutung der katabolen Vorgänge im Knorpel und ihre Beziehungen zur Pathogenese der degenerativen Gelenkerkrankungen. Experimentelle Studien. Arzneimittelforsch. 19, 780-785.

WEIGHTMAN, B. (1976): Tensile fatigue of human articular cartilage. J. Biomech. 9, 193-200.

WEIGHTMAN, B.O., FREEMAN, M.A.R. and SWANSON, S.A.V. (1973): Fatigue of articular cartilage. Nature 244, 303-304.

WEIGHTMAN, B., CHAPPELL, D.J. and JENKINS, E.A. (1978): A second study of tensile fatigue properties of human articular cartilage. Ann. rheum. Dis. 37, 58-63.

WEISCHER, C.H. and FREY, K.D. (1978): Effects of flufenamic acid, dexamethasone, and SP 54^{R} (a pentosanpolysulphate) on the histological appearance of murine embryonic tibia explants cultured in vitro. Int. J. clin. Pharmacol. Ther. Toxicol. 16, 72-77.

WEISS, C., ROSENBERG, L. and HELFET, A.J. (1968): An ultrastructural study of normal young adult human articular cartilage. J. Bone Joint Surg. 50-A, 663-674.

WEISSMANN, G. (1971): The effects of corticosteroids, especially on lysosomes and biomembranes. In: Müller, W., Harwerth, H.-G., Fehr, K. (eds.): Rheumatoid arthritis. Pathogenetic mechanisms and consequences in therapeutics. London, New York: Academic Press. (Colloquia Geigy.) P. 577-584.

WHELTON, J.C. and GREENBERG, B.P. (1982): Fenbufen and placebo treatment in osteoarthritis. Short-term double-blind parallel group study. Pharmacology 25 (Suppl. 1), 21-26.

WILHELMI, G. (1978): Fördernde und hemmende Einflüsse von Tribenosid und Acetylsalicylsäure auf die spontane Arthrose der Maus. Arzneimittelforsch. 28, 1724-1726.

WILHELMI, G. (1983a): Initiale Veränderungen bei spontanen Arthrosen der Maus (C57 black und STR/1N). In: Dettmer, N., Lindner, J., Kleesiek, K., Mohr, W., Puhl, W. (Hrsg.): Theoretische und klinische Befunde der Knorpelforschung. III. Symposium für Bindegewebeforschung, Bad Waldsee, Februar 1982. Basel: Eular. (Congress series.) S. 31-36.

WILHELMI, G. (1983b): Morphological observations on proliferation and regeneration processes in spontaneous osteoarthrosis in the C57 black mouse. In: Peyron, J.G. (ed.): New research developments in osteoarthrosis. Proceedings of an international workshop held during the XVth International Congress of Rheumatology, Paris, June 1981. Bern, Stuttgart, Vienna: Huber. P. 47-51.

WILHELMI, G. (1983c): Schicksal des Knorpel-Detritus bei der spontanen Arthrose der Maus (C57 black und STR/1N). In: Dettmer, N., Lindner, J., Kleesiek, K., Mohr, W., Puhl, W. (Hrsg.): Theoretische und klinische

Befunde der Knorpelforschung. III. Symposium für Bindegewebeforschung, Bad Waldsee, Februar 1982. Basel: Eular. (Congress series.) S. 90-94.

WILHELMI, G. und MAIER, R. (1983a): Medikamentöse Beeinflussung des Knorpels im Experiment. In: Gelenkknorpel und Arthrose. Bern, Stuttgart, Wien: Huber. S. 41-63.

WILHELMI, G. und MAIER, R. (1983b): Zur Prüfung potentieller Antiarthrotika an der spontanen Arthrose der Maus. Z. Rheumatol. 42, 203-205.

WOOD, K.M., WUSTEMAN, F.S. and CURTIS, C.G. (1973): The degradation of intravenously injected chondroitin 4-sulphate in the rat. Biochem. J. 134, 1009-1013.

WYSOCKI, G.P. and BRINKHOUS, K.M. (1972): Scanning electron microscopy of synovial membranes. Arch. Pathol. 93, 172-177.

YOUNG, P.C.M. and STACK, M.T. (1982): Estrogen and glucocorticoid receptors in adult canine articular cartilage. Arthritis Rheum. 25, 568-573.

ZOPPINI, A. e COARI, G. (1967): Influenza di un estratto di cartilagine e di midollo osseo sulla incorporazione dell'S^{35}-solfato nella cartilagine del ratto in vivo. Gazz. med. ital. 126, 37-40.

Herrn Prof. Dr. D.A. Kalbhen gilt mein besonderer Dank für die Überlassung des Themas, die Bereitstellung eines Arbeitsplatzes in seinem Labor sowie für zahlreiche wertvolle Anregungen und seine stets gewährte hilfreiche Unterstützung und Förderung der vorliegenden Arbeit.

Herrn Prof. Dr. E. Röder danke ich für die Übernahme des Koreferates.

Ferner danke ich Herrn Dr. P. Schwabedal für die informativen Gespräche, die mir bei der Auswertung der histologischen Untersuchungsergebnisse nützlich waren.

Nicht zuletzt möchte ich allen Mitarbeitern des Instituts für Pharmakologie und Toxikologie danken, die zum Entstehen dieser Arbeit beigetragen haben. Hier möchte ich besonders Frau U. Schwaab und Frau C. Stichnote erwähnen und ihnen für ihre Hilfsbereitschaft danken. Herrn Feinmechanikermeister W. Ortmann danke ich für die Anfertigung spezieller Geräte und die Lösung technischer Probleme.

LEBENSLAUF

Am 17. Februar 1952 wurde ich als Tochter des Apothekers Walter Hoedt und seiner Ehefrau Margarete, geb. Besting, in Solingen geboren.

Von Ostern 1958 an besuchte ich die katholische Volksschule Wittkulle in Solingen-Wald, ab Ostern 1963 das staatl. neusprachl. Mädchengymnasium "August-Dicke-Schule" in Solingen, an dem ich im Mai 1971 die Reifeprüfung ablegte.

Hierauf folgte ein zweijähriges Praktikum in der Goedecke'schen Apotheke in Solingen-Gräfrath, das ich im September 1973 in Düsseldorf mit der pharmazeutischen Vorprüfung abschloß.

Vom Wintersemester 1973/74 bis zum Wintersemester 1976/77 studierte ich das Fach Lebensmittelchemie an der Universität Münster. Im April 1977 legte ich dort die Vorprüfung für Lebensmittelchemiker ab.

Im Sommersemester 1977 immatrikulierte ich mich an der Universität Bonn für das Fach Pharmazie. Nach Bestehen des 1. Abschnitts der pharmazeutischen Prüfung im September 1978 und des 2. Abschnitts im September 1979 wurde mir am 12.12.1979 die Approbation als Apotheker erteilt.

Seit November 1979 bin ich - zunächst als wissenschaftliche Hilfskraft, dann ab August 1982 als wissenschaftliche Angestellte - am Institut für Pharmakologie und Toxikologie der Universität Bonn beschäftigt.